

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-518895

(P2001-518895A)

(43)公表日 平成13年10月16日 (2001.10.16)

(51) Int.Cl'
C 07 D 401/14
A 61 K 31/454
31/4545
31/496
A 61 P 1/00

識別記号

F I
C 07 D 401/14
A 61 K 31/454
31/4545
31/496
A 61 P 1/00

マーク* (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 137 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平10-542884
(86) (22)出願日 平成10年4月2日(1998.4.2)
(85)翻訳文提出日 平成11年9月28日(1999.9.28)
(86)国際出願番号 PCT/US98/06455
(87)国際公開番号 WO98/45285
(87)国際公開日 平成10年10月15日(1998.10.15)
(31)優先権主張番号 60/042,920
(32)優先日 平成9年4月4日(1997.4.4)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/064,380
(32)優先日 平成9年11月6日(1997.11.6)
(33)優先権主張国 米国(US)

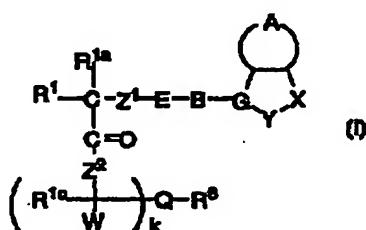
(71)出願人 メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド
アメリカ合衆国、ニュージャージイ
07065, ローウエイ, イースト リンカーン アヴェニュー 126
(72)発明者 ヤン, リーフー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065, ローウエイ, イースト・リンカーン・アベニュー・126
(74)代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 ソマトスタチン作剤

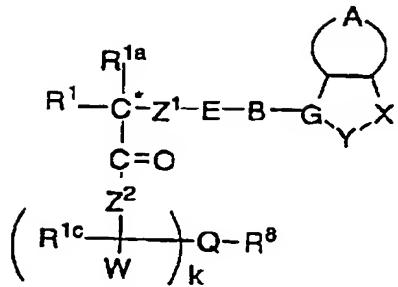
(57)【要約】

医薬的に許容される塩および水和物を含めた式(I)のソマトスタチン作剤化合物が開示されている。該化合物は、糖尿病、癌、先端肥大症、再狭窄、抑鬱、過敏性腸症候群および疼痛の治療において有用である。該化合物は強力であって、受容体サブタイプ(2)に対する高い選択性を有する。医薬組成物および治療方法も含まれる。



【特許請求の範囲】

1. 下記構造式 I によって表される化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



I

[式中、

R¹は、-C₁₋₁₀アルキル、アリール、アリール(C₁₋₆アルキル)-、C₃₋₁₂、シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)-、C₁₋₆アルキル-K-(C₁₋₆アルキル)-、アリール(C₆~C₉アルキル)-K-(C₁~C₆アルキル)-およびC₃₋₁₂、シクロアルキル(C₆₋₁₀アルキル)-K-(C₁₋₆アルキル)-からなる群から選択され；

Kは、-O-、-S(O)₂-、-N(R²)C(O)-、-C(O)N(R²)-、-CR²=CR²-または-C≡C-であ

り；

アルキル部分は、1~5個のハロゲン基、S(O)₂R²、1~3個のOR²基またはC(O)OR²によって置換されていても良く；

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾフェニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

該アリール基は、末置換であるかあるいは1~3個のC₁₋₆アルキル基もしくはハロゲン基、1~2個の-OR²基、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、1~2個のCF₃基、-OCF₃、-NO₂、-N(R²)C(O)(R²)、-C(

O) OR²、-C(O)N(R²)₂、1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によつて置換されており；

R²は、H、C₁₋₈アルキル、-(CH₂)_n-アリールおよびC₁₋₈シクロアルキルからなる群から選択され；2個のR²基が存在する場合、それらの基が一体となってC₃₋₈環を形成していても良く、該環はO、SまたはNR³⁺によって中断され

ていても良く；R³⁺は水素またはOHによって置換されていても良いC₁₋₈アルキルであり；

tは0～3の整数であり；

R²がH以外である場合、R²は1～5個のハロゲン基、S(O)_nR²⁺、1～3個のOR²⁺基またはC(O)OR²⁺によって置換されていても良く；

R²⁺は、HまたはOHによって置換されていても良いC₁₋₈アルキルであり；

mは0、1または2であり；

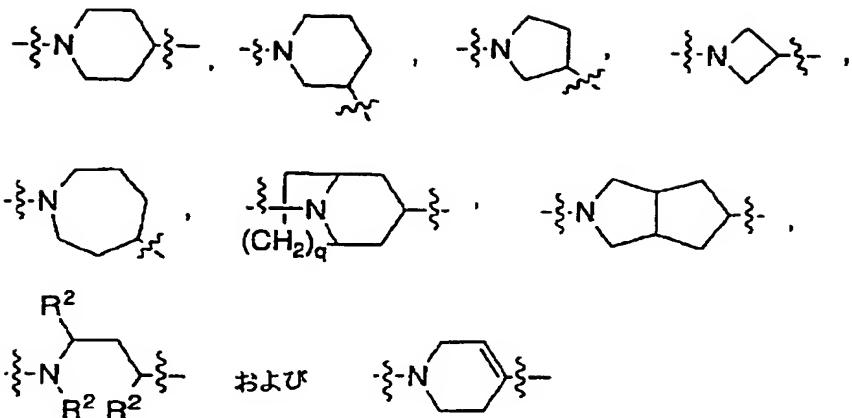
R¹⁺は、HまたはC₁₋₈アルキルであり；

Z¹は、-O-、-CH₂-および-NR²⁺からなる群から選択され；

Eは、-SO₂-、-CO(C(R²)₂)-、-C(=N-CN)-、-C(=N-NO₂)-および-C(=N-SO₂N(R²)₂)-からなる群から選択され；

nは0～3の整数であり；

Bは、下記の構造からなる群から選択され；



この場合、結合箇所は線

(§)

によって示してあり； q は 0、1、2 または 3 であり；上記の環は C_{1-6} アルキルによって置換されていても良く； R^2 および $(\text{CH}_2)_q$ 基は前述のように置換されていても良く；



は、芳香族または非芳香族の 5 ~ 6 員環構造を表し；

G は N 、 C_H または C であり；

Y は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})-$ =、 $-\text{C}(\text{SR}^{11})-$ =、 $-\text{C}(\text{NR}^{11})-$ =、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ =、 $=\text{NC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ であり；

X は、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ =、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{N}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ または $\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ であり；

R^{11} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_p-\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^2)_2\text{SO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-(\text{CH}_2)_p$

$C(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルから選択され；該ヘテロアリールは R^2 、 OR^2 、 CF 、または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く、 p は0～3であり；



は、O、SおよびNから選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の融合アリールもしくはヘテロアリール基あるいはO、SおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～10員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は、1～3個の C_{1-6} アルキルもし

くはハロゲン基、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-CF$ 、 $-OCF$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}-$ からなる群から選択され；

R^{2b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_nCON(R^2)_2$ および $-(CH_2)_nOR^2$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2b} である場合、それは R^{1c} 、QまたはWと連結して C_{5-6} 環を形成していても良く、該環はO、S(O)もしくは NR^{2b} によって中断されていても良く；

R^{1c} は、H、 $-(CH_2)_nSR^2$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

Wは、H、 C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nC(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(C$

H_2) , アリール、 $- (C H_2)_n C (O) N (R_2)_2$ 、 $- (C H_2)_n N (R^2) C$
 $(O) R^2$ 、 $- (C H_2)_n N (R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (C H_2)_n N (R^2) C (O)$
 $N (R^2)_2$ 、 $- (C H_2)_n OC (O) N (R^2)_2$ 、 $- (C H_2)_n N (R^2) C (O) OR^2$ 、 $- (C H_2)_n N (R^2) SO_2 N (R^2)_2$ 、 $- (C H_2)_n S (O)_n R^2$ および $- (C H_2)_n$ へテロアリールからなる群から選択され；該へテロアリール部分は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択され、 R^2 、 $N (R^2)_2$ または OR^2 で置換されていても良く；

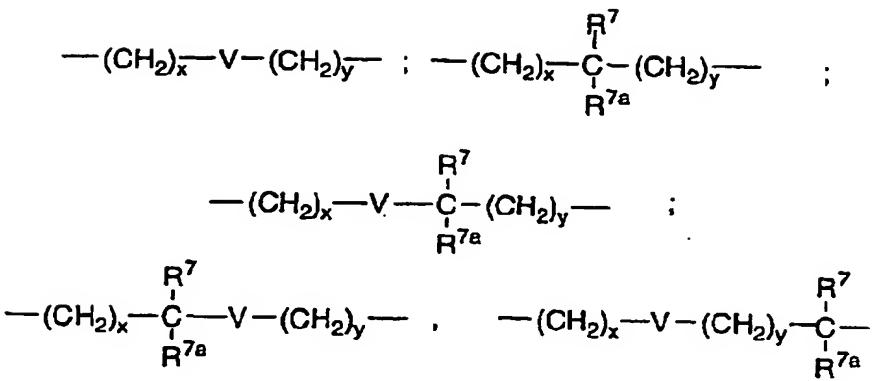
R^2 がH以外である場合、Wの該 R^2 、 $(C H_2)_n$ および $(C H_2)_n$ 部分は1～2個の C_{1-4} アルキル、 OR^{2+} 、 $C (O) OR^{2+}$ または1～3個のハロゲン基で置換されていても良く；

Wのアリール部分およびへテロアリール部分は、1～3個のハロゲン基、 $-O R^2$ 、 $-CON (R^2)_2$ 、 $-C (O) OR^2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-S (O)_n R^2$ 、 $N (R^2)_2$ 、 CF_3 または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

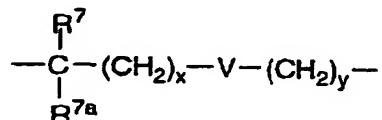
k は0もしくは1であり； k が0の場合、Qは Z^2 に直接結合

しており；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



および



式中、 x および y は独立に 0、 1、 2、 3、 4、 5 または 6 であり；

V は、 1 ~ 4 個の N 原子および 0 ~ 2 個の O もしくは S 原子を有する C₁₋₁₀ の飽和、部分不饱和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であり；該環系は、 1 ~ 3 個のハロゲン基、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 C₁₋₄ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 CF₃ または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

R' および R'' は独立に、 CF₃ または R² であり；

R^8 は、 H、



からなる群から選択され；

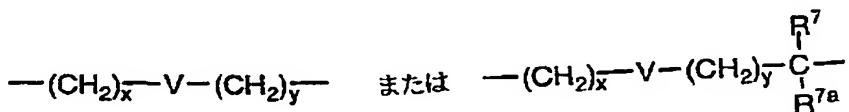
R^4 および R^5 は独立に、 R²、 $-\text{C}(\text{=NR}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NCN})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NC(O)R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C}(\text{=NSO}_2\text{R}^2)\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=NNO}_2)\text{NR}^2$ 、 ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 2, 2, 2-トリフルオロエチル、 3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび $-(\text{CH}_2)_n$ -シクロプロピルからなる群から選択されるか；

あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_d-L-(CH_2)_e-$ を表し；
 L は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり；
 d および e は独立に 0 ~ 3 であって、 $d + e$ は 2 ~ 6 であり；
前記ヘテロアリールおよび H 以外の R^2 は、1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基、1 ~ 7 個のハロゲン基、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OOC(O)R^2$ 、

$S(O)R^2$ 、 CF_3 、 $OCAF_3$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $SO_2N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

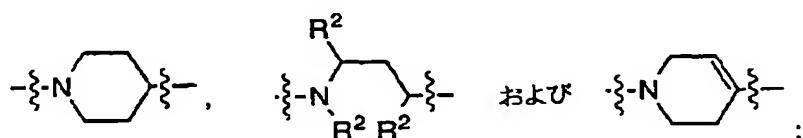
R^9 および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、または両者が一体となって C_{5-8} 環を表しても良く、該環は 1 ~ 5 個のハロゲン基、 OR^2 または $S(O)R^2$ によって置換されていても良い。]

2. Q が下記の構造であり；



x および y が独立に 0、1、2 または 3 である請求項 1 に記載の化合物。

3. B が下記の構造からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。



[上記において、 C_{1-6} アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してある。]

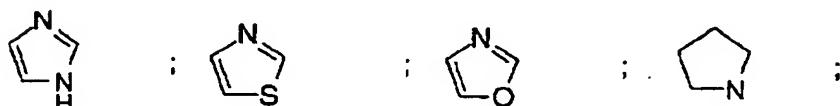
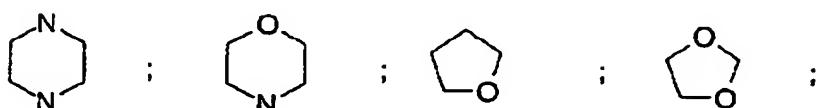
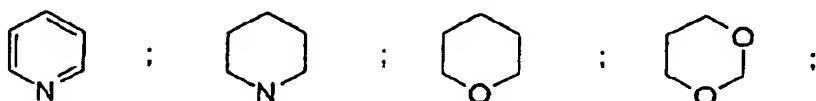
4. B が下記の構造のものである請求項 1 に記載の化合物。



5. B が下記の構造のものである請求項 4 に記載の化合物。



6. V が下記の構造からなる群から選択されるものを表す請求項 1 に記載の化合物。

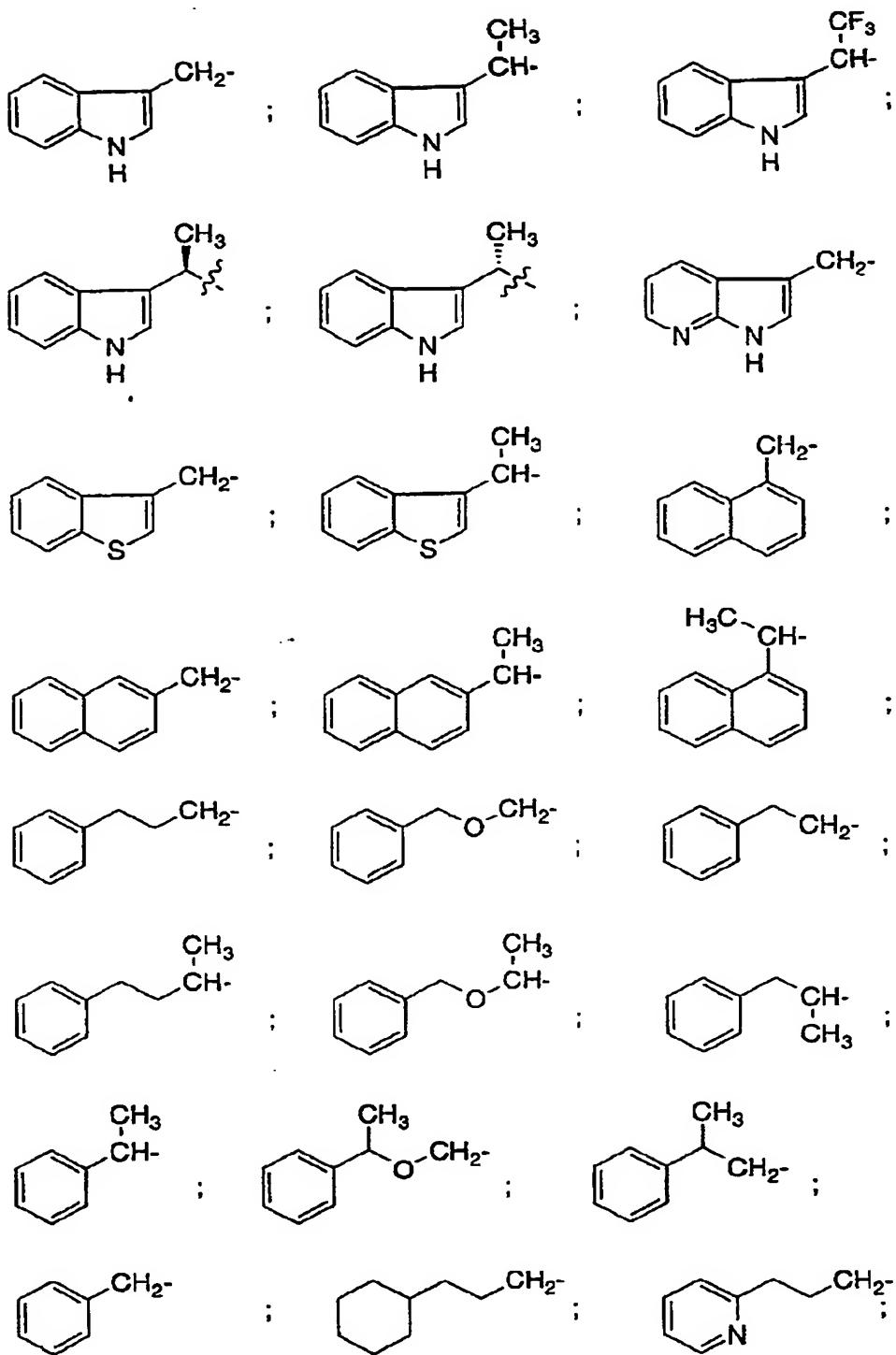


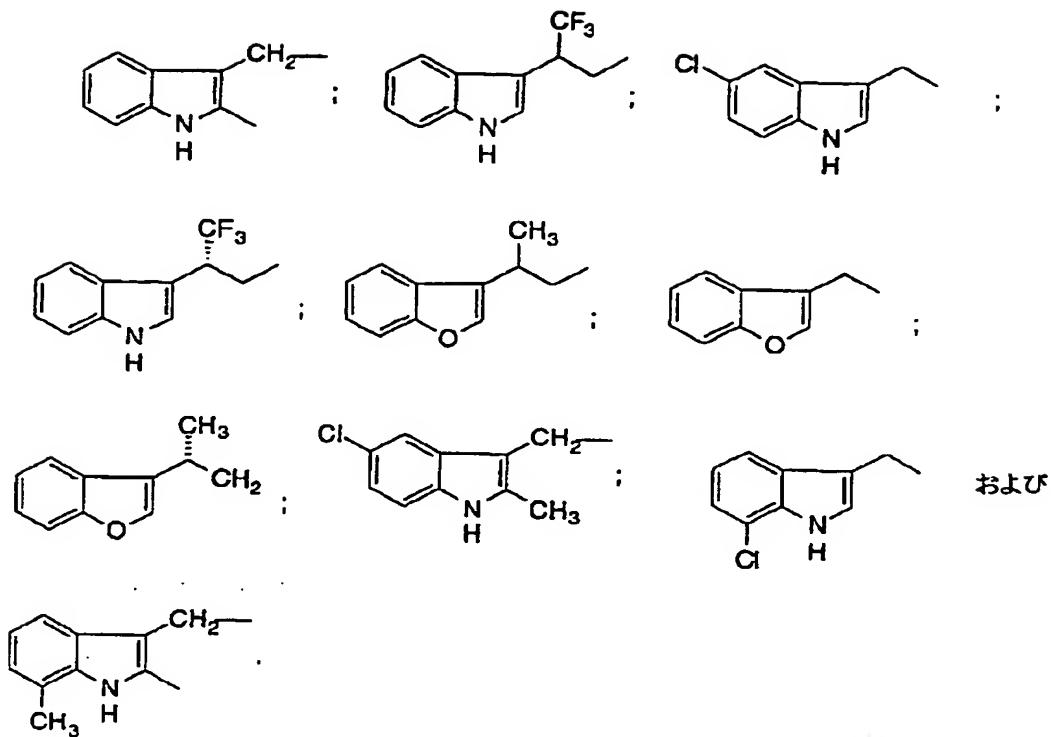
[上記構造は、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(OR²)₂、N(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良い。]

7. R⁶ が H または -NR⁴R⁵ を表す請求項 1 に記載の化合物。

8. R⁶ が H または -NR⁴R⁵ を表し；R⁴ および R⁵ が独立に、R²、2，2，2-トリフルオロエチル、3，3，3-トリフルオロプロピルおよび(C₂H₅)₂-シクロプロピルからなる群から選択され、t = 0 もしくは 1 である請求項 7 に記載の化合物。

9. R¹ が下記の構造からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。



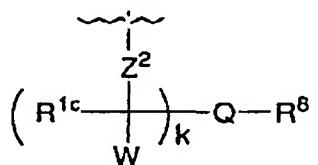


[上記構造において、アリール部分は、未置換であるかあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル基、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O)R²、1～2個の-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されている。]

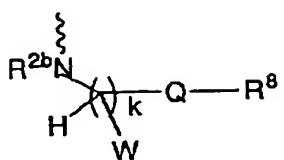
10. R²が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルから選択される請求項1

に記載の化合物。

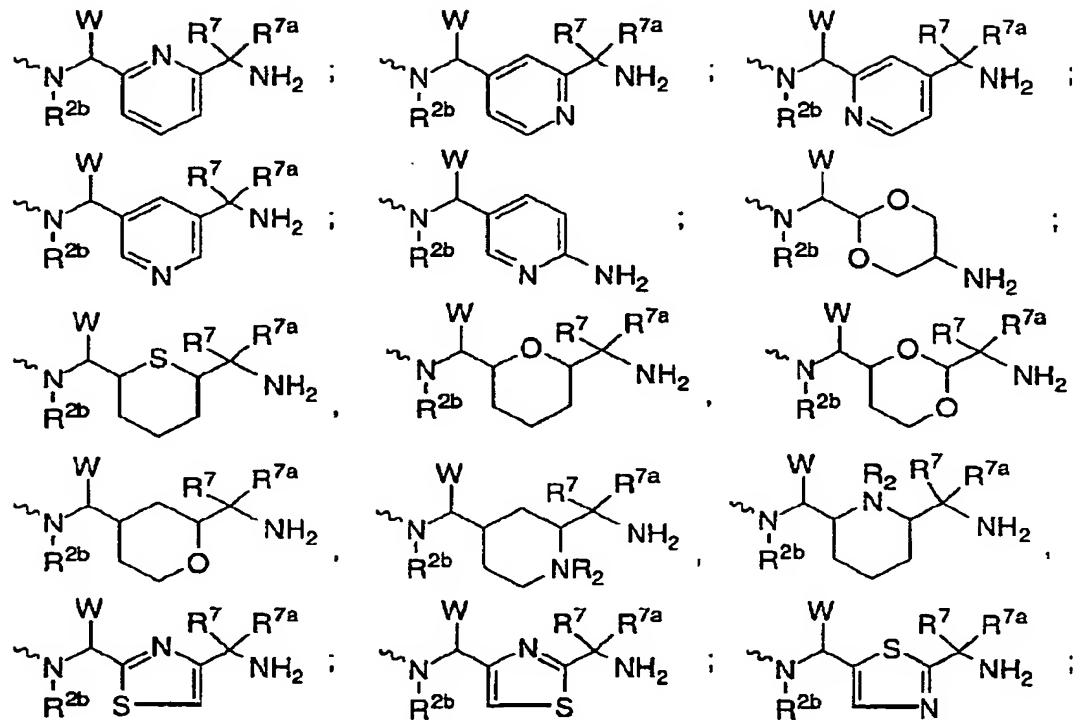
11.

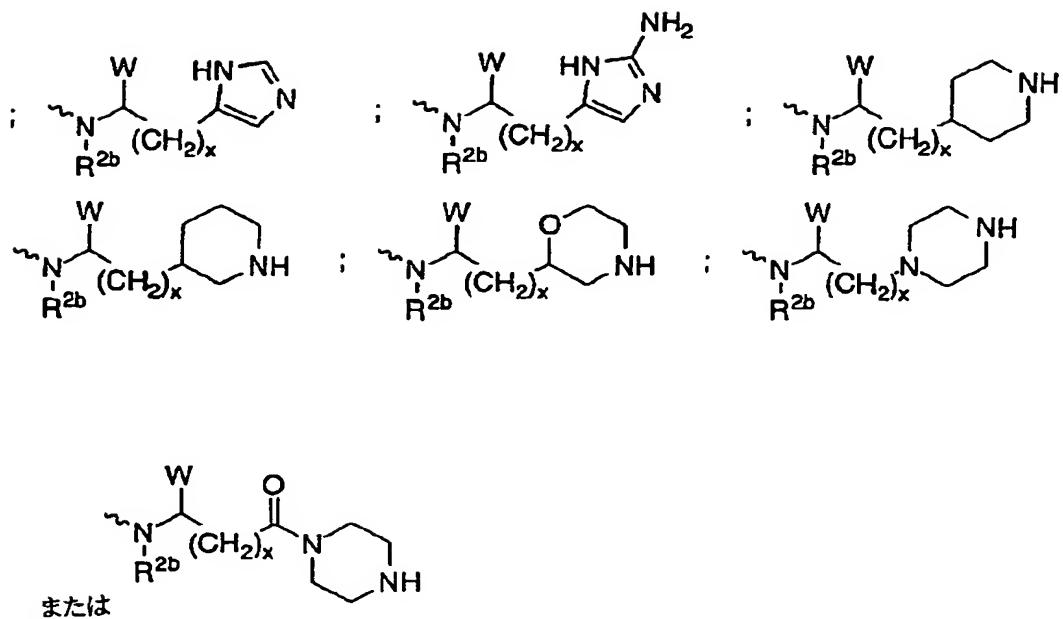


が



を表し、



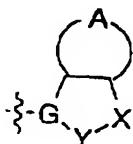


からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物 [上記の複素環は、1 ~ 2 個の R²、1 ~ 3 個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁~C₄アルキル、-S(O)₂R²、N(R²)₂、CF₃で置換されていても良く；x は 0 ~ 3 の整数である。]。

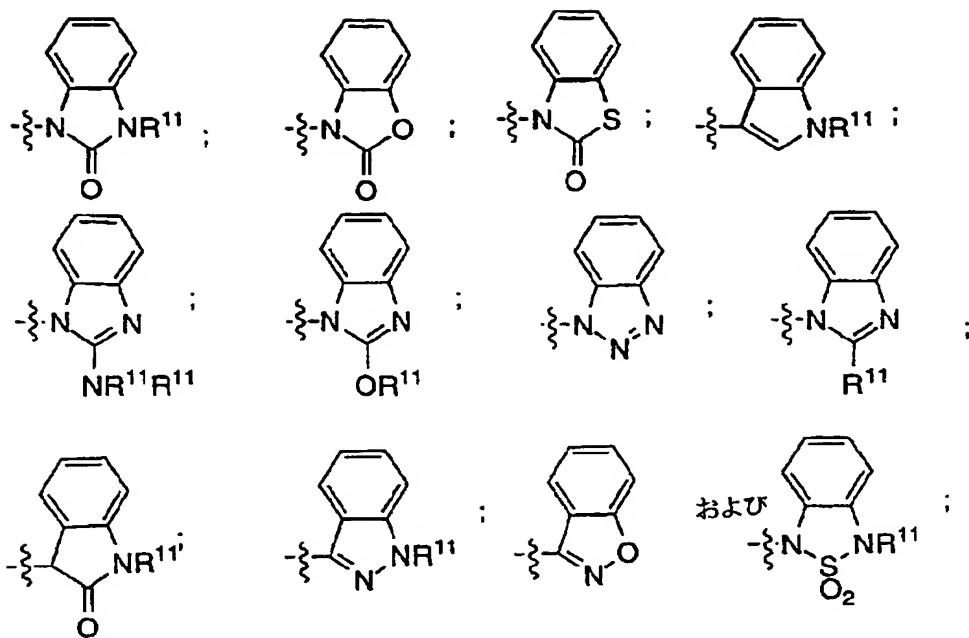
1 2 . W が、水素、C₁~C₄アルキルおよび(CH₂)_nC(O)OR²からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

1 3 . E が-CO-、-C(=N-CN)-および-SO₂-からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

1 4 .



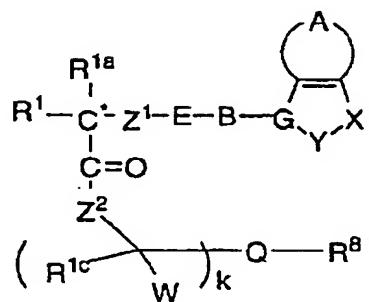
が下記の構造からなる群から選択されるものを表す請求項 1 に記載の化合物。



[上記構造において芳香環は、1～3個のC₁～C₆アルキル基、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、

-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)SO₂R²によって置換されても良い。]

15. 下記構造式I'によって表される化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_5$ アルキル) 、 ($C_1 \sim C_5$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - 、 ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - 、アリール ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - および ($C_1 \sim C_5$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - からなる群から選択され；

K は、 -O- 、 -S (O) ₂ - 、 -N (R²) C (O) - 、 -C (O) N (R²) - 、 -CR² = CR² - または $-C \equiv C-$ である

り； R^2 およびアルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S (O) ₂ 、 1 ~ 3 個の O R ² または C (O) OR ² によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアソリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_5$ アルキル、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の -OR ² 、メチレンジオキシ、 -S (O) ₂ R ² 、 1 ~ 2 個の -CF ₃ 、 -OCF ₃ 、ニトロ、 -N (R²) C (O) (R²) 、 -C (O) OR ² 、 -C (O) N (R²) (R²) 、 -1H-テトラゾール-5-イル、 -SO ₂ N (R²) (R²) 、 -N (R²) SO ₂ フェニルまたは -N (R²) SO ₂ R ² から選択される置換基で置換されており；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 (CH₂) _n アリールおよび $C_1 \sim C_5$ シクロアルキルからなる群から選択され； 2 個の $C_1 \sim C_5$ アルキル基が 1 個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって $C_1 \sim C_5$ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または NR ³ を有していても良く； R ³ は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_5$ アルキルである

り；アリールは、前記において定義した通りであり；

$R^{1\prime}$ は、水素および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；

$R^{2\prime}$ は、水素および $C_1 \sim C_5$ アルキルからなる群から選択され；該アルキルは

水酸基によって置換されていても良く；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n CO_2$ 、 $- (CH_2)_n CON(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n OH$ および $- (CH_2)_n OR^2$ から選択され；

R^{1c} は、水素、 $- (CH_2)_n SR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$ および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

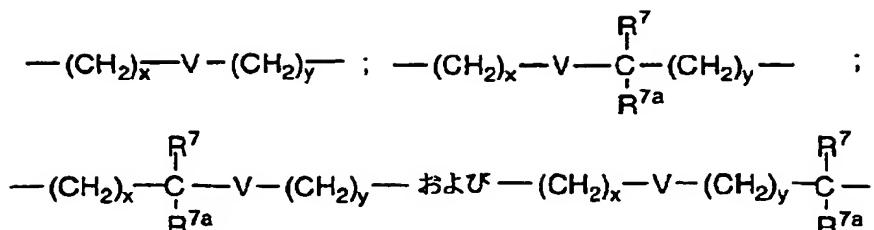
Z^1 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}-$ および $-NR^{2b}-$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2b} である場合、それは R^{1c} 、Qおよび／またはWと連結して C_{5-8} 環を形成していても良く、該環は酸素、 $S(O)$ 、もしくは NR^{2b} によって中断されていても良く；

Wは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O)OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$ 、 $- (CH_2)_n O C(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_n C(O)$

$(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2)C(O)R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2)SO_2R^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n O C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2)C(O)OR^2$ 、 $- (CH_2)_n N(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n S(O)R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は、1～2個の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF_3 または $1H$ −テトラゾール−5−イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；

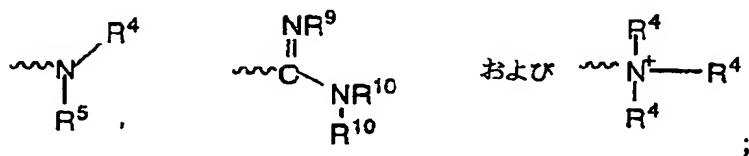


式中、 x および y は独立に 0、1、2、3、4、5、6 であり；

V は、1～4 個の N 原子または 1～2 個の O もしくは S 原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であることができる C₃～C₁₀ 複素環であり；それには、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、プリン、インドール、キノリン、イソキノリン、チオラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、モルホリン、ピペラジン、ピラジン、テトラヒドロチオピラン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジオキサンからなる群が含まれ；該複素環は、1～3 個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄ アルキル、-S(O)₂R²、(CH₂)_nN(R²)₂、CF₃ または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

R' および R'' は独立に、トリフルオロメチルまたは R² であり；

R⁰ は、水素、



からなる群から選択され；

R' および R⁵ は独立に、R²、-C(=NR²)N(R²)₂、-C(=NCN)N(R²)₂、-C(=NC(O)R²)N(R²)₂、C(=NSO₂R²)N(R²)₂、-C(=NNO₂)NR²、ヘテロアリール、-C(=O)N(R²)₂、-C(=S)N(R²)₂、-C(=O)R²、2,2-トリフルオロエチル、

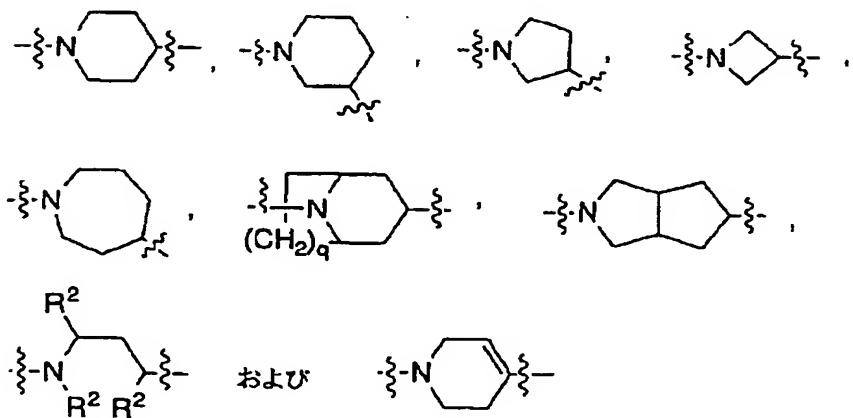
3, 3, 3-トリフルオロプロピル、 $(C_2H_5)_3$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^1 と R^2 が一体となって、 $-CH_2-$ 、 $-L$ 、 $(C_2H_5)_2-$ を形成することができ； L は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は独立に1～3であって；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、1～3個の C_{1-6} アルキル基、1～7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)_2R^2$ 、 CF_3 、 $O_2C(F)_2$ 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 SO_2N

$(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

E は、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2)_2)_2-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2)_2)-$ からなる群から選択され；

R^1 および R^{10} は独立に H 、 C_{1-6} アルキルであるか、または両者が一体となつて C_{5-6} 環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン、 OR^2 または $S(O)_2R^2$ によって置換されていても良く；

B は下記の構造からなる群から選択される非環状構造、複素環または二環式複素環からなる群から選択され；



この場合、 C_{1-6} アルキルによって置換されていても良い環および開環の外

側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してあり； R^2 および $(CH_2)_n$ は上記で説明した通りであり；

G は N 、 CH または $C =$ であり；

Y は、 $-C(O) -$ 、 $-SO_2 -$ 、 $-C(OR^{11}) -$ 、 $-C(SR^{11}) -$ 、 $-C(NR^{11}) -$ 、 $=N -$ 、 $-N(R^{11}) -$ 、 $=NC(O) -$ または $-C(R^{11}) -$ であり；

X は、 $-N(R^{11}) -$ 、 $=N -$ 、 $=N-C(R^{11}) -$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11}) -$ 、 $-O -$ 、 $-O-C(R^{11}) -$ 、 $-S -$ 、 $-S-C(R^{11}) -$ または $C(R^{11}) -$ であり；

R^{11} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $- (CH_2)_nOR^2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_nN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_nN(R^2)SO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $- (CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ または $- (CH_2)_nC(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールである

り；該ヘテロアリールは R^2 、 OR^2 、 CF_3 または $N(R^2)_2$ によって置換されても良く； p は $0 \sim 3$ であり；

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの $1 \sim 4$ 個の原子が N 、 O および/または S のヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの $1 \sim 3$ 個の原子が N 、 O および/または S のヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は $5 \sim 10$ 個の原子を有し、 $1 \sim 3$ 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H-$ テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)$

z、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

kは0～1の整数であり；kが0の場合、Qは Z^2 に直接結合しており；

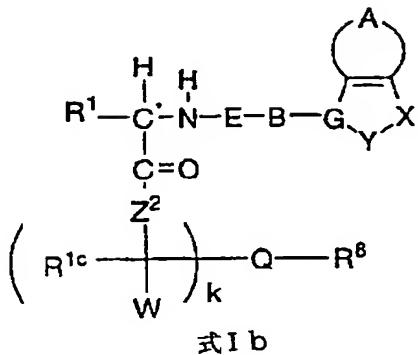
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

qは0～3の整数であり；

tは0～3の整数である。]

16. 下記構造式 I b によって表される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリール、アリール($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ シクロアルキル)($C_1 \sim C_6$ アルキル)－、($C_1 \sim C_6$ アルキル)－K－($C_1 \sim C_6$ アルキル)－、アリール($C_6 \sim C_{10}$ アルキル)－K－($C_1 \sim C_6$ アルキル)－および($C_6 \sim C_{10}$ シクロアルキル)($C_6 \sim C_{10}$ アルキル)－K－($C_1 \sim C_6$ アルキル)－からなる群から選択され；

Kは、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-CR^2=C R^2$ －または $-C\equiv C-$ であ

り； R^2 およびアルキルは、1～5個のハロゲン、 $S(O)_n R^{2n}$ 、1～3個の $O R^{2n}$ または $C(O)OR^{2n}$ によってさらに置換されていても良く；アリールは、

フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O)R²、1～2個のCF₃基、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される置換基で置換されており；

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリールおよびC₃～C₆シクロアルキルから選択され；2個のC₁～C₆アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となってC₃～C₆環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄またはNR³を有していても良く；R³は水素または水酸基によって置換されていても良いC₁～C₆アルキルであり；

R²は、水素およびC₁～C₆アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

R^{2b}は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nCO₂R²、-(CH₂)_nC(=O)N(R²)₂、-(CH₂)_nOHまたは-(CH₂)_nOR²から選択され；

R^{1c}は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

Z²は、-O-、-CH₂-、-CHR^{2b}-および-NR^{2b}-からなる群から選択され；Z²がNR^{2b}である場合、それはR^{1c}、Qおよび/またはWと連結してC₆-環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)、もしくはNR^{2b}によって中断されていても良く；

Wは、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)OR²、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nOC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、-(CH₂)_nN(R²)SO₂R²、-(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nOOC(O)N(R²)₂

)_z、-(C₂H₅)_xN(R²)

C(O)OR²、-(C₂H₅)_xN(R²)SO₂N(R²)_z、-(C₂H₅)_xS(O)_zR²および(C₂H₅)_xヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、R²、N(R²)₂およびOR²で置換されていても良く；R²、(C₂H₅)_xおよび(C₂H₅)_xは、1～2個のC₁～C₄アルキル、OR²、C(O)OR²、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)_zR²、N(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造であり；



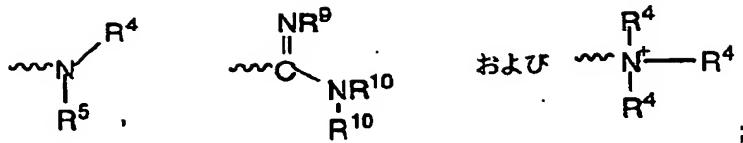
式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4であり；

Vは、1～4個のN原子または1～2個のOもしくはS原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であることができるC₃～C₁₁複素環であり；それには、フ

ラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、プリン、インドール、キノリン、イソキノリン、チオラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、モルホリン、ピペラジン、ピラジン、テトラヒドロチオピラン、1，3-ジオキソラン、1，3-ジオキサンからなる群が含まれ；該複素環は、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)_zR²、(C₂H₅)_xN(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

R' および R'' は独立に、トリフルオロメチルまたは R^2 であり；

R^1 は、水素、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=N R^2)N(R^2)_2$ 、

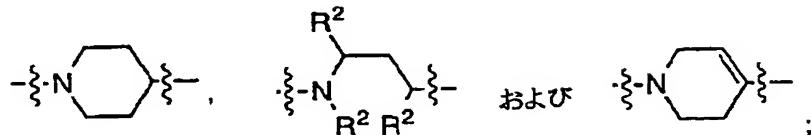
$-C(=N C N)N(R^2)_2$ 、 $-C(=N C(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=N S O_2 R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=S)N(R^2)_2$ 、 $-C(=N N O_2)N R^2$ 、ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^2)_2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $2,2,2$ -トリフルオロエチル、 $3,3,3$ -トリフルオロプロピル、 $(C H_2)_n$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $- (C H_2)_n - L_1 (C H_2)_n -$ を形成することができ； L_1 は $-C(R^2)_2 -$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は独立に $1 \sim 3$ であって；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、 $1 \sim 3$ 個の C_{1-6} アルキル基、 $1 \sim 7$ 個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 $O R^2$ 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $O C(O)R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $N O_2$ 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)O R^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 $S O_2 N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2 R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり； E は、 $-S O_2 -$ 、 $-C O(C(R^2)_2)_n -$ 、 $-C(=N-C N) -$ 、 $-C(=N-N O_2) -$ および $-C(=N-S O_2$

$N(R^2)_2 -$ からなる群から選択され；

R^9 および R^{10} は独立に、 H 、 C_{1-8} アルキルであるか、または両者が一体となって C_{5-8} 環を表しても良く、該環は $1 \sim 5$ 個のハロゲン、 $O R^2$ または $S(O)$

R^2 によって置換されていても良く；

B は、下記の構造からなる群から選択される非環状構造または複素環からなる群から選択され；



この場合、 $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してあり； R^2 および $(CH_2)_n$ は上記で説明した通りであり；

G は N、CH または C= であり；

Y は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})$ =、 $-C(SR^{11})$ =、 $-C(NR^{11})$ =、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})-$ であり；

X は、 $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ または $C(R^{11})_2$ であり；

R^{11} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-(CH_2)_pOR^2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_pN(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_p$ ヘテロアリール、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(CH_2)_pC(O)N(R^2)_2$ または $-(CH_2)_pC(O)OR^2$ であり； ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり； 該ヘテロアリールは R^2 、 OR^2 、 CF_3 または $N(R^2)_2$ によって置換されていても良く； p は 0 ~ 3 であり；

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの 1 ~ 4 個の原子が

N、Oおよび/Sのヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの1~3個の原子がN、Oおよび/Sのヘテロ原子である)であり;該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は5~10個の原子を有し、1~3個のC₁~C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、

メチレンジオキシ、-S(O)₂R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、-N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)SO₂R²で置換されていても良く;位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ;

kは0~1の整数であり;kが0の場合、QはZ²に直接結合しており;

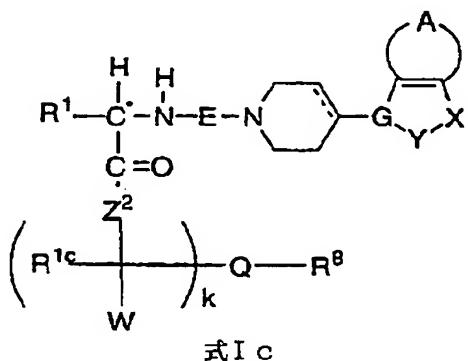
mは0~2の整数であり;

nは0~3の整数であり;

qは0~3の整数であり;

tは0~3の整数である。]

17. 下記構造式 Icによって表される請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。



[式中、

R¹は、C₁~C₁₀アルキル、アリール、アリール(C₁~C₆アルキル)、(C₁~C₆シクロアルキル)(C₁~C₆アルキル)-、(C₁~C₆アルキル)-O-(C₁~C₆アルキル)-およびアリール(C₆~C₁₀アルキル)-O-(C₁~C₆

アルキル) 一からなる群から選択され ; R² およびアルキルは、1 ~ 5 個のハロゲン、S (O) ₂ R²、1 ~ 3 個のOR² またはC (O) OR² によってさらに置換されていても良く ; アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され ; 該アリールは、未置換であるかあるいは1 ~ 3 個のC₁ ~ C₆ アルキル、1 ~ 3 個のハロゲン、1 ~ 2 個の-OR²、メチレンジオキシ、-S (O) ₂ R²、1 ~ 2 個のCF₃ 基、-OCF₃、ニトロ、-N (R²) C (O) (R²)、-C (O) OR²、-C (O) N (R²) (R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N (R²) (R²)、-N (R²) SO₂ フェニルまたは-N (R²) SO₂ R² から選択される置換基で置換されており ;

R² は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(CH₂)_n アリールおよびC₁ ~ C₆ シクロアルキルから選択され ; 2 個のC₁ ~ C₆ アルキル基が 1 個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となってC₃ ~ C₆ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄またはNR³ を有していても良く ; R³ は水素または水酸基によって置換されていても良いC₁ ~ C₆ アルキルであり ;

R² は、水素およびC₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され ; 該アルキルは水酸基によって置換されていても良く ;

Z² は、-O-、-CH₂-、-CHR²- および-NR² からなる群から選択され ; Z² がNR² である場合、それはR¹、Q および/ またはW と連結してC₅ ~ C₆ 環を形成していても良く ;

R² は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(CH₂)_n アリール、-(CH₂)_n CO₂ R²、-(CH₂)_n CON (R²)₂、-(CH₂)_n OH または-(CH₂)_n OR² から選択され ;

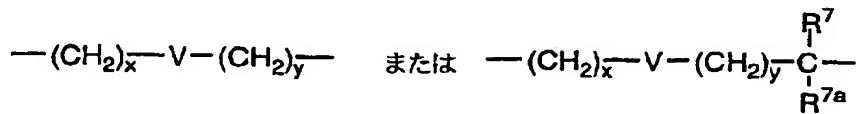
R¹ は、水素およびC₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され ;

W は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、(CH₂)_n アリール、-(CH₂)_n C (O) OR²、-(CH₂)_n OR²、-(CH₂)_n OC (O) R²、-(CH₂)_n C (O) R²、-(CH₂)_n C (O) (CH₂)_n アリール、-(CH₂)_n C (O) N (

R^2) _z、

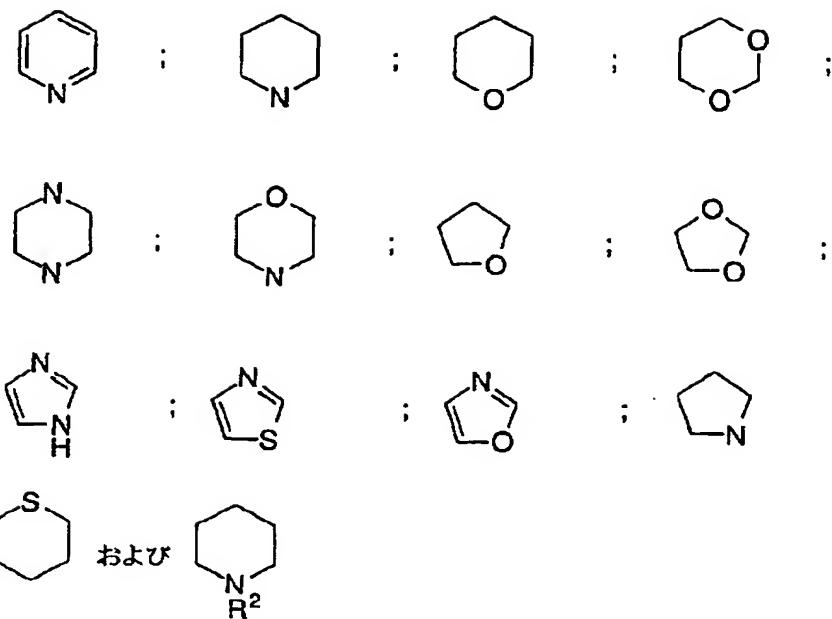
$- (CH_2)_x N(R^2) C(O) R^2$ 、 $- (CH_2)_x N(R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_x N(R^2) C(O) N(R^2) z$ 、 $- (CH_2)_x OC(O) N(R^2) z$ 、 $- (CH_2)_x N(R^2) C(O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_x N(R^2) SO_2 N(R^2) z$ 、 $- (CH_2)_x S(O) R^2$ および $(CH_2)_x$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N(R^2) z$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_x$ および $(CH_2)_z$ は、1～2個のC₁～C₄アルキル、 OR^2 、 $C(O)OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)z$ 、 $-C(O)OR^2$ 、C₁～C₄アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)z$ 、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Qは下記の構造であり；



式中、xおよびyは独立に0、1、2、3であり；

Vは下記のものであり；



上記の複素環は、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF_3 または $1H$ 、 $-TeTetrazole-5-yl$ で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；
 R' および R'' は独立に、トリフルオロメチルまたは R^2 であり；
 R^6 は、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C(=NR^2)N(R^2)_2$ 、
 $-C(=NCN)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NC(O)R^2)N(R^2)_2$ 、 $C(=NSO_2R^2)N(R^2)_2$ 、 $-C(=NNO_2)NR^2$ 、ヘテロアリール、2,2,2-トリフルオロエチルおよび3,3,3-トリフルオロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは

R^4 と R^5 が一体となって、 $-(CH_2)_d-L_1(CH_2)_e-$ を表し； L_1 は $-C(R^2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)R^2-$ または $-N(R^2)-$ であり； d および e は

独立に 1 ~ 3 であって；前記ヘテロアリールはピリジルまたはイミダゾリルであり；

E は、 - SO₂-、 - CO-、 - C (= N - CN) -、 - C (= N - NO₂) - および - C (= N - SO₂NH₂) - からなる群から選択され；

R' および R'' は独立に、 H または C_{1~4} アルキルであり；

G は N、 CH または C= であり；

Y は、 - C (O) -、 - SO₂-、 - C (OR¹¹) =、 - C (SR¹¹) =、 - C (NR¹¹) =、 = N -、 - N (R¹¹) -、 = NC (O) - または - C (R¹¹) - であり；

X は、 - N (R¹¹) -、 = N -、 = N - C (R¹¹) -、 - N (R¹¹) C (R¹¹) -、 - O -、 - O - C (R¹¹) -、

- S -、 - S - C (R¹¹) - または C (R¹¹) - であり；

R¹¹ は、 H、 C_{1~4} アルキル、 CF₃、 CH₂CF₃、 -(CH₂)_nOR²、 -(CH₂)_nN(R²)₂、 (CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、 -(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、 (CH₂)_nヘテロアリール、 (CH₂)_nN(R²)SO₂C_{1~4} アルキル、 -(CH₂)_nC(O)N(R²)₂ または -(CH₂)_nC(O)OR² であり；ヘテロアリールは、 テトラゾール、 オキサジアゾール、 イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは R²、 OR²、 CF₃ または N(R²)₂ によって置換されていても良く；p は 0 ~ 3 であり；

A は、 融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの 1 ~ 4 個の原子が N、 O および / または S のヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの 1 ~ 3 個の原子が N、 O および / または S のヘテロ原子である)であり；該アリール、 ヘテロアリール、 シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5 ~ 10 個の原子を有し、 1 ~ 3 個の C_{1~4} アルキル、 ハロゲン、 - OR²、 N(R²)₂、 メチレンジオキシ、 - S (O)_nR²、 - C(F)₃、 - OCF₃、 ニトロ、 - N(R²)C(O)(R²)、 - C(O)OR²、 - C

(O) N (R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N (R²)₂、-N (R²) SO₂フェニル、-N (R²) C (O) N (R²) または-N (R²) SO₂R²で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれる；

kは0～1の整数であり；kが0の場合、QはZ²に直接結合しており；

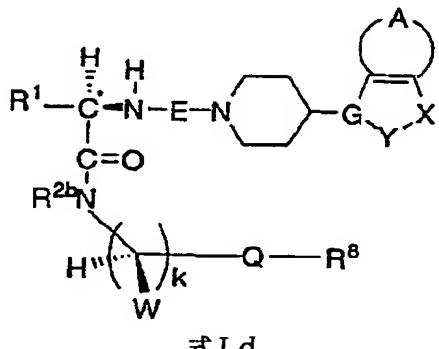
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

qは0～3の整数であり；

tは0～3の整数である。]

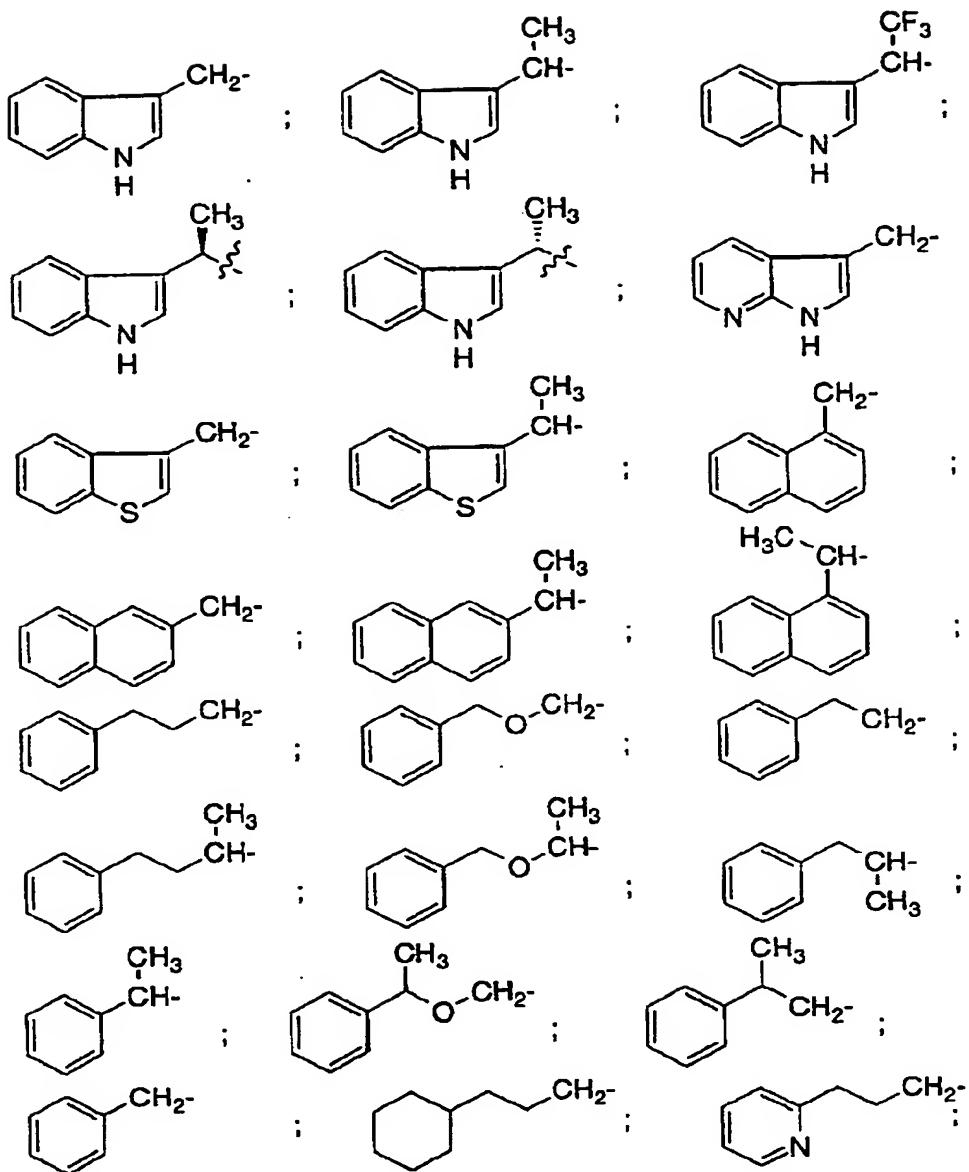
18. 下記構造式 I d によって表される請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。

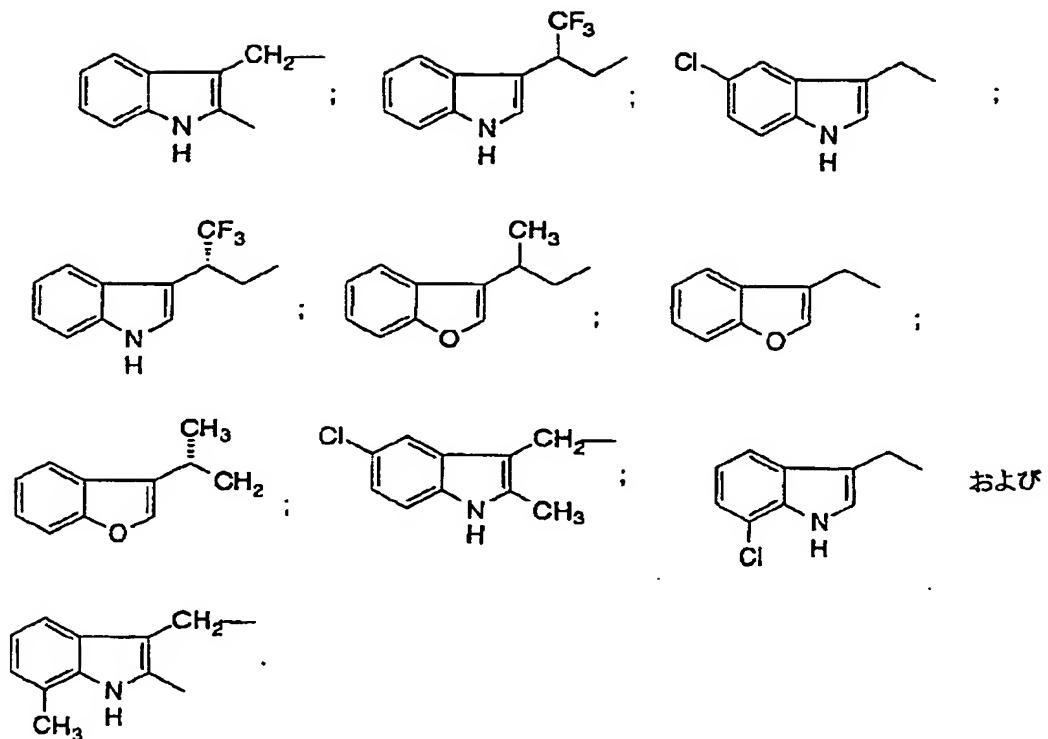


式I d

〔式中、

R¹は下記の構造からなる群から選択され；

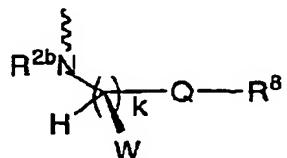




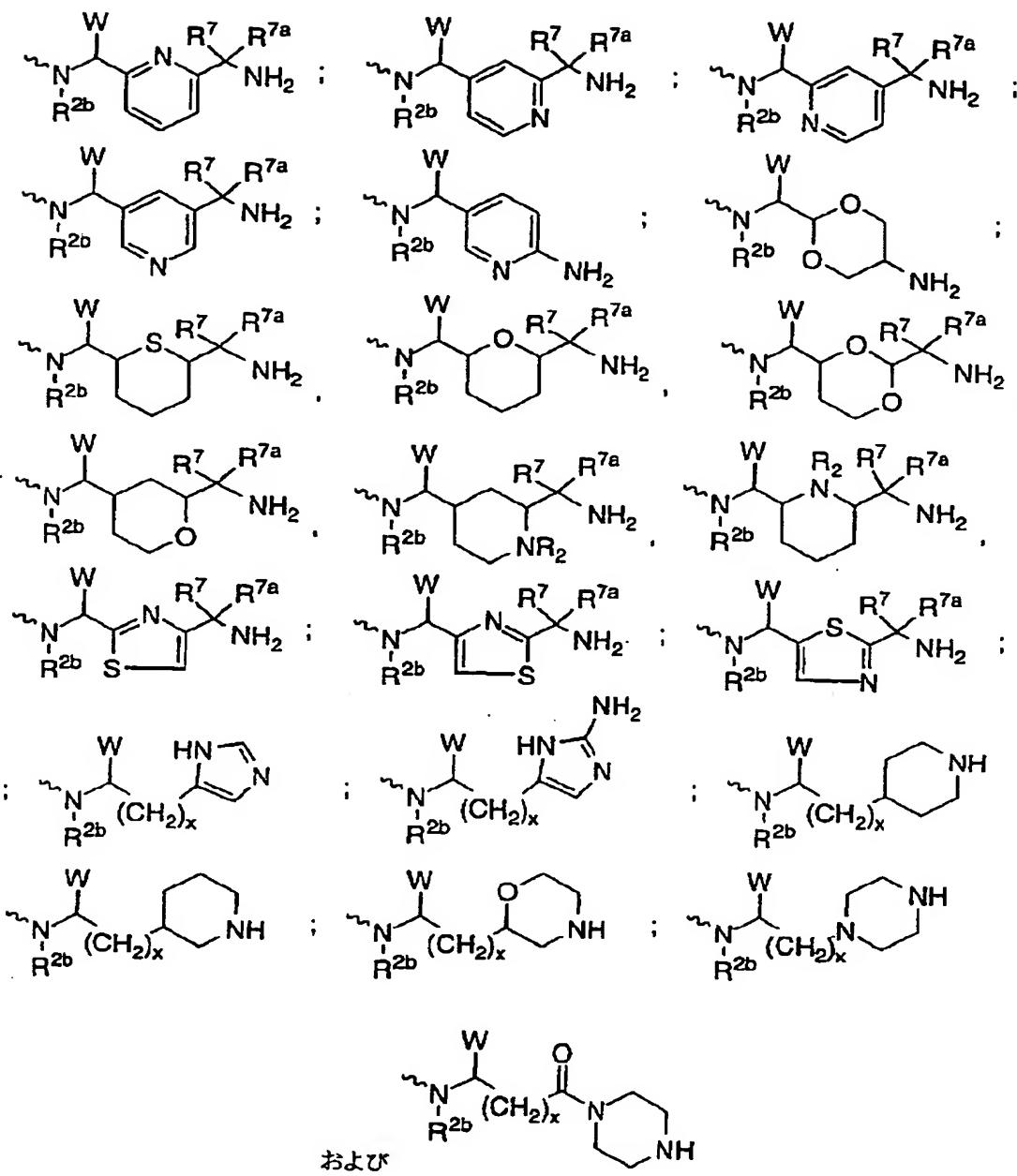
上記においてアリールは、末置換であるかあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O)R²、1～2個の-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される置換基で置換されており；

R²は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、イソブチルおよびt-ブチルから選択され；



は



からなる群から選択されるものであり；

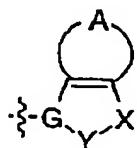
上記において芳香環部分は、1～2個のR²、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)_xR²、N(R²)₂、CF₃で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；xは0～3の整数であり；

Wは、水素、C₁～C₄アルキル、(CH₂)_nC(O)OR²からなる群から選択され；

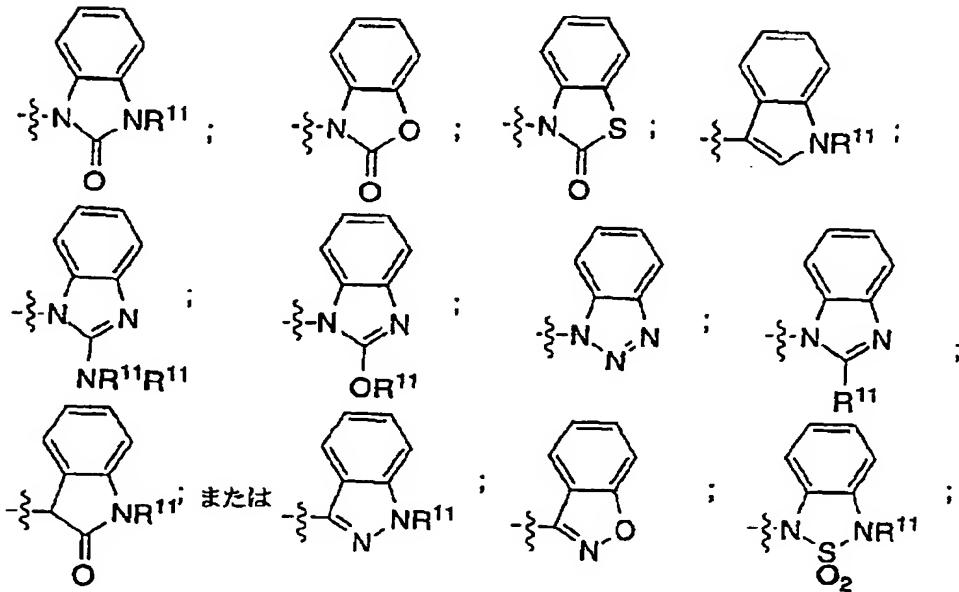
R'およびR''は独立に、トリフルオロメチルまたはR²であり；

R²は水素およびC₁～C₄アルキルから選択され；

Eは、-CO-、-C(=N-CN)-および-SO₂-からなる群から選択され；



は、



であり；

上記において芳香環は、1～3個のC₁～C₄アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)_nR²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェ

ニル、 $N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されても良く；

R^{11} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-CH_2(C_1, O)R^2$ 、 $-CH_2(N(R^2))_2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-CH_2N(R^2)C(O)R^2$ 、 $(CH_2)_pN(R^2)SO_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2C(O)N(R^2)_2$ または $-CH_2C(O)OR^2$ であり；ヘテロアリールは、 $CH_2N(R^2)SO_2C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-CH_2C(O)N(R^2)_2$ または $-CH_2C(O)OR^2$ によって置換されても良く；pは0～3であり；

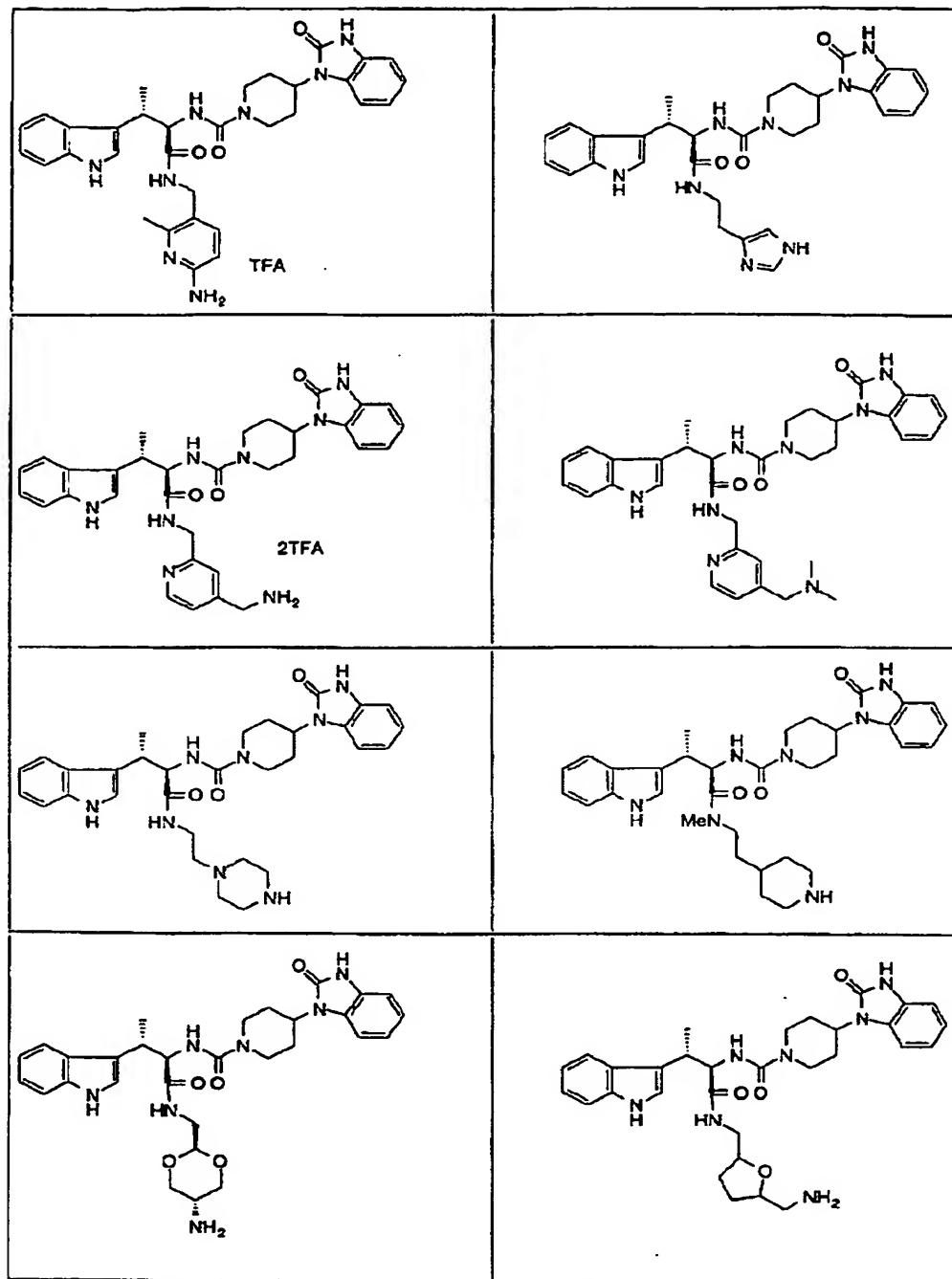
kは0または1の整数であり；kが0の場合、Qは NR^{2b} に直接結合しており；

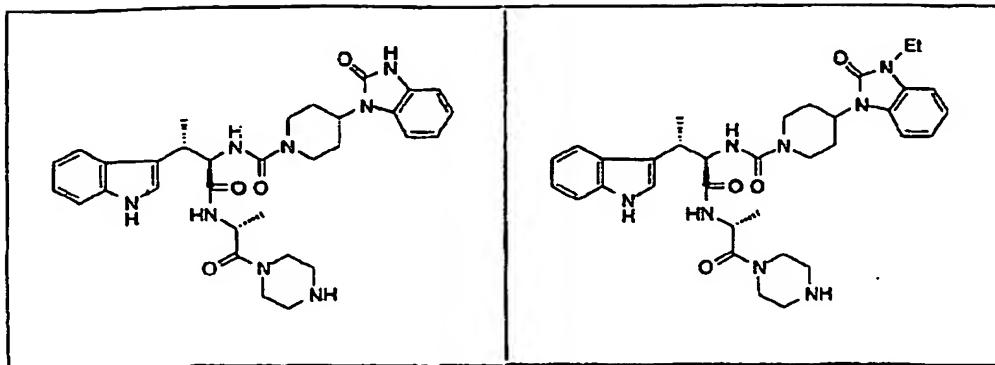
mは0～2の整数であり；

nは0～3の整数であり；

qは0～3の整数である。]

19. 以下の表に記載のものから選択される請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の医薬的に許容される塩または水和物。





20. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

21. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有する方法。

22. 糖尿病治療を必要とする哺乳動物での糖尿病治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載の経口活性なソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有する方法。

23. 先端肥大症治療を必要とする哺乳動物での先端肥大症治療方法であって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有する方法。

24. 再狭窄治療を必要とする哺乳動物での再狭窄治療方法で

あって、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有する方法。

25. 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

26. 抑鬱の治療または予防を必要とする哺乳動物での抑鬱治療または予防方法において、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作剤薬を投与する段階を有することを特徴とする方法。

27. 痘治療を必要とする哺乳動物での痘治疗方法であつて、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

28. 過敏性腸症候群治療を必要とする哺乳動物での過敏性腸症候群治疗方法であつて、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

29. 疼痛治療を必要とする哺乳動物での疼痛治疗方法であつて、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトス

タチン作働薬を投与する段階を有する方法。

30. 糖尿病網膜症治療を必要とする哺乳動物での糖尿病網膜症治疗方法であつて、該哺乳動物に対して、有効量の請求項1に記載のソマトスタチン作働薬を投与する段階を有する方法。

31. 請求項1に記載の化合物と医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

ソマトスタチン作剤薬発明の背景

ソマトスタチン (SST) は、SST-14 (アミノ酸14個) およびSST-28 (アミノ酸28個) という2種類の形で存在する広く分布しているペプチドである。SSTは、強力な抗増殖効果を有するとともに、成長ホルモン、インシュリン、グルカゴン、膵酵素類および胃酸の分泌調節などの複数の機能を有する。

ソマトスタチンの作用機序には、高親和性の膜結合受容体が介在している。5種類のソマトスタチン受容体 (SSTR1～5) が知られている (Reisine, T; Bell, G.I., Endocrine Reviews 1995, 16, 427-442)。5種類の受容体はいずれも不均一に分布しており、薬理的に区別される。非常に多数のペプチド類縁体についての構造機能相関試験から、ソマトスタチンのTrp-Lysジペプチドが高親和性結合において重要であることが明らかになっている。従って、これらの受容体を利用できれば、サブタイプに対する選択的に活性なリガンドを設計して、その

生理機能を明らかにし、臨床上の利用分野を導き出すことが可能となる。例えば、サブタイプ選択的ペプチドを利用する研究から、ソマトスタチンサブタイプ2受容体 (SSTR2) が、下垂体前葉からの成長ホルモン放出および膵臓からのグルカゴン放出の阻害に介在し、SSTR5選択的作剤薬がインシュリン放出を阻害することを示す証拠が得られている。これらの結果は、糖尿病治療におけるSSTR2選択的類縁体の有用性を示唆し、本発明の化合物の多くがその選択性を有する。

さらに、本明細書に記載の新規化合物は、先端肥大症、網膜新血管新生、神経病性および内臓性疼痛、過敏性腸症候群、慢性萎縮性胃炎、クローン病、慢性関節リウマチおよびサルコイドーシスなどの各種状態の治療において有用である。本発明の化合物は、細胞増殖を阻害し、乳癌および膵臓癌などのある種の腫瘍の退行を生じさせる。これら化合物は、血管形成術後の再狭窄を予防するのに有用

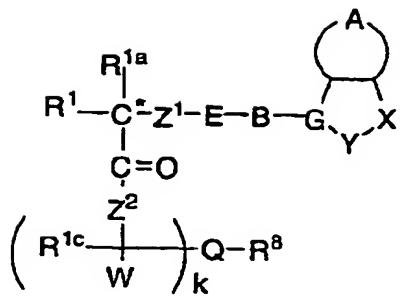
であり、非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D）誘発潰瘍を予防し、大腸炎の治療および類囊胞黄斑浮腫の阻害において有用である。これら化合物の中心的活性は、R E M睡眠の促進および認識機能の向上などである。これら化合物はさらに、鎮痛活性をも有し、例えば癌性疼痛、

群発性頭痛および術後疼痛の治療に有用であり、片頭痛発作および抑鬱の予防および治療において有用である。本明細書に記載の化合物は、例えば癌、再狭窄およびアテローム性動脈硬化を治療するためのラパマイシン（rapamycin）ならびに糖尿病治療におけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬およびインシュリンなどの他の療法と併用することができる。本発明の化合物はさらに、天然ホルモンならびにオクトレオタイド（octreotide）およびセグリタイド（seglitide）などの該ホルモンのペプチド類縁体と比較して、大きさがかなり小さいことから、製剤が容易である。本発明の化合物の多くは、経口投与後に活性を示す。

本発明は、ソマトスタチンの作動薬であって、ソマトスタチン受容体サブタイプS S T R 2に対して選択的である化合物に関する。これら化合物は、糖尿病、癌、先端肥大症、抑鬱、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神經病性の両方の疼痛の治療および予防ならびに再狭窄の予防などの多くの臨床的用途を有する。

発明の概要

本発明は、下記式 I によって表される化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物に関する。



I

式中、

R^1 は、 $-C_{1-10}$ アルキル、アリール、アリール(C_{1-10} アルキル) $-$ 、 C_{1-10} シクロアルキル(C_{1-10} アルキル) $-$ 、 C_{1-5} アルキル $-K-$ (C_{1-5} アルキル) $-$ 、アリール($C_6 \sim C_8$ アルキル) $-K-$ ($C_1 \sim C_5$ アルキル) $-$ および C_{1-10} シクロアルキル(C_{1-10} アルキル) $-K-$ (C_{1-5} アルキル) $-$ からなる群から選択され；

K は、 $-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^2)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^2)-$ 、 $-CR^2=C R^2$ または $-C\equiv C-$ であり；

アルキル部分は、1～5個のハロゲン基、 $S(O)R^{2+}$ 、1～3個の OR^{2+} 基または $C(O)OR^{2+}$ によって置換されていても良く；

アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、

イソキノリニル、インドリル、アザインドリル、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；

該アリール基は、未置換であるかあるいは1～3個の C_{1-6} アルキル基もしくはハロゲン基、1～2個の $-OR^2$ 基、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、1～2個の CF_3 基、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニルまたは $-N(R^2)SO_2R^2$ によって置換されており；

R^2 は、 H 、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_n$ アリールおよび C_{1-10} シクロアル

キルからなる群から選択され；2個のR²基が存在する場合、それらの基が一体となってC₁₋₃環を形成していても良く、該環はO、SまたはNR³⁺によって中断されていても良く；R³⁺は水素またはOHによって置換されていても良いC₁₋₃アルキルであり；

tは0～3の整数であり；

R²がH以外である場合、R²は1～5個のハロゲン基、S(O)、R²⁺、1～3個のOR²⁺基またはC(O)OR²⁺に

よって置換されていても良く；

R²⁺は、HまたはOHによって置換されていても良いC₁₋₃アルキルであり；

mは0、1または2であり；

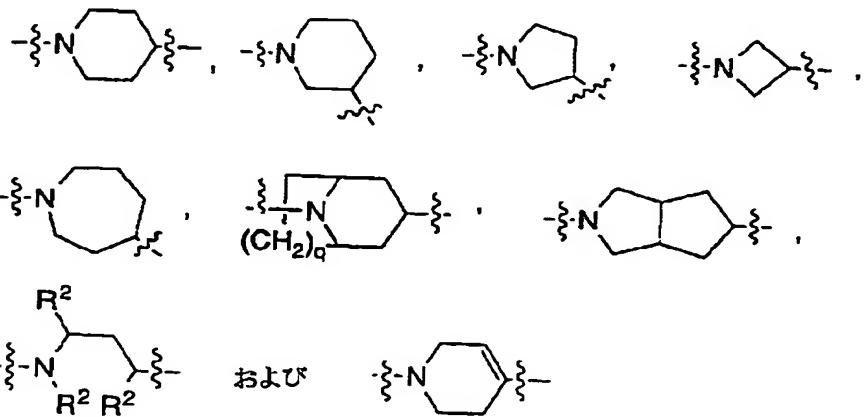
R¹⁺は、HまたはC₁₋₃アルキルであり；

Z'は、-O-、-CH₂-および-NR²⁺からなる群から選択され；

Eは、-SO₂-、-C(O)-、-CO(C(R²)₂)-、-C(=N-CN)-、-C(=N-NO₂)-および-C(=N-SO₂N(R²)₂)-からなる群から選択され；

nは0～3の整数であり；

Bは、下記の構造からなる群から選択され；



この場合、結合箇所は線

()

によって示してあり；qは0、1、2または3であり；上記の環はC₁₋₆アルキルによって置換されていても良く；R'および(CH₂)_p基は前述のように置換されていても良く；



は、芳香族または非芳香族の5～6員環構造を表し；

GはN、CHまたはCであり；

Yは、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、=N-、-N(R¹¹)-、=NC(O)-または-C(R¹¹)-であり；

Xは、-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)₂、-N(R¹¹)C(R¹¹)₂、-O-、-O-C(R¹¹)₂、-S-、-S-C(R¹¹)₂またはC(R¹¹)₂であり；

R¹¹は、H、C₁₋₆アルキル、CF₃、CH₂CF₃、-(CH₂)_nOR'、-(CH₂)_nN(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R'、(CH₂)_n-ヘテロアリール、-(CH₂)_nN(R²)SO₂C₁。

～C₄アルキル、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_nC(O)OR'であり；ヘテロアリールは、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリルおよびトリアゾリルから選択され；該ヘテロアリールはR'、OR'、CF₃またはN(R²)₂によって置換されていても良く、pは0～3であり；



は、O、SおよびNから選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～10員の融合アリールもしくはヘテロアリール基あるいはO、SおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～10員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は、1～3個のC₁₋₆アルキルもしくはハロゲン基、-OR'、

$N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)R^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、1H-テトラゾール-5-イル、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く；

Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2b}$ および $-NR^{2b}$ からなる群から選択され；

R^{2b} は、H、 C_{1-8} アルキル、 $-(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nCO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_nCON(R^2)_2$ および $-(CH_2)_nOR^2$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2b} である場合、それは R^{1c} 、QまたはWと連結して C_{5-8} 環を形成しても良く、該環はO、 $S(O)_2$ もしくは NR^{2b} によって中断されても良く；

R^{1c} は、H、 $-(CH_2)_nSR^2$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ および C_{1-8} アルキルからなる群から選択され；

Wは、H、 C_{1-8} アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nC(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_nOR^2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$ アリール、 $-(CH_2)_nC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)R^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)SO_2R^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nOC(O)N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)C(O)OR^2$ 、 $-(CH_2)_nN(R^2)SO_2N(R^2)_2$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^2$ および $-(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択

され；該ヘテロアリール部分は、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリルおよびピラジニルから選択され、 R^2 、 $N(R^2)_2$ または OR^2 で置換されても良く；

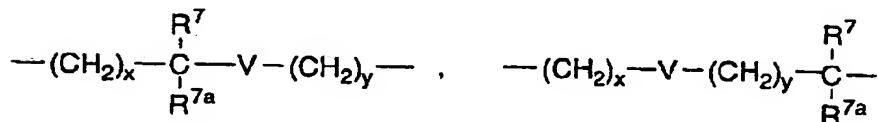
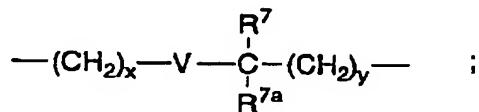
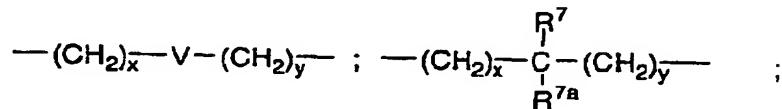
R^2 がH以外である場合、Wの該 R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ 部分は1～2個の C_{1-4} アルキル、 OR^{2a} 、 $C(O)OR^{2a}$ または1～3個のハロゲン基で

置換されていても良く；

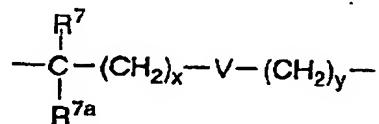
Wのアリール部分およびヘテロアリール部分は、1～3個のハロゲン基、-O R²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁₋₄アルキル、-S(O)R²、N(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

kは0もしくは1であり；kが0の場合、QはZ²に直接結合しており；

Qは下記の構造からなる群から選択されるものを表し；



および



式中、xおよびyは独立に0、1、2、3、4、5または6であり；

Vは、1～4個のN原子および0～2個のOもしくはS原子を有するC₃₋₁₀の飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であり；該環系は、1～3個のハロゲン基、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁₋₄アルキル、-S(O)R²、(CH₂)_nN(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

R⁷およびR^{7a}は独立に、CF₃またはR²であり；

R⁸は、H、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-C (=N R^2)$ $N (R^2)$ 、

$-C (=N C N) N (R^2)$ 、 $-C (=N C (O) R^2) N (R^2)$ 、 $C (=N S O_2 R^2) N (R^2)$ 、 $-C (=N N O_2) N R^2$ 、 ヘテロアリール、 $-C (=O) N (R^2)$ 、 $-C (=S) N (R^2)$ 、 $-C (O) R^2$ 、 2, 2, 2-トリフルオロエチル、 3, 3, 3-トリフルオロプロピルおよび $-(C H_2)_n$ -シクロプロピルからなる群から選択されるか；

あるいは R^4 と R^5 が一体となって、 $-(C H_2)_d - L. (C H_2)_e -$ を表し； $L.$ は $-C (R^2)_z -$ 、 $-O -$ 、 $-S (O) . -$ または $-N (R^2) -$ であり； d および e は独立に 0 ~ 3 であって、 $d + e$ は 2 ~ 6 であり；

前記ヘテロアリールおよび H 以外の R^2 は、 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基、 1 ~ 7 個のハロゲン基、 $N (R^2)_z$ 、 $O R^2$ 、 $N (R^2) C (O) R^2$ 、 $C (O) N (R^2)$ 、 $O C (O) R^2$ 、 $S (O) . R^2$ 、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、 $N O_2$ 、 $N (R^2) C (O) (R^2)$ 、 $N (R^2) C (O) N (R^2)_z$ 、 $C (O) O R^2$ 、 $C (O) N (R^2)_z$ 、 $S O_2 N (R^2)_z$ 、 $N (R^2) S O_2 R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；

R^9 および R^{10} は独立に H もしくは C_{1-6} アルキルであるか、

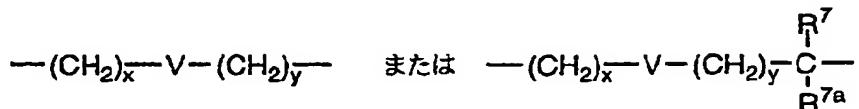
または両者が一体となって C_{5-8} 環を表しても良く、該環は 1 ~ 5 個のハロゲン基、 $O R^2$ または $S (O) . R^2$ によって置換されていても良い。

医薬組成物および治療方法も含まれる。

発明の詳細な説明

特に興味深い本発明の 1 様様は、式 I の化合物であって、

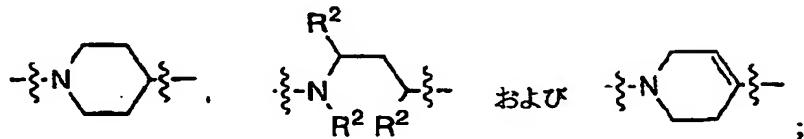
Q が下記の構造から選択されるものに関する。



(式中、 x および y は独立に 0, 1, 2 または 3 である。)

この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した通りである。

特に興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、Bが下記の構造からなる群から選択される非環状構造または複素環からなる群から選択されるものに関する。



[上記において、C₁₋₆アルキルによって置換されていても
良い環および開環の外側にある線

({})

によって、結合箇所が示してあり；R²および(C₁₋₆H₅)_nは最初に説明した通りである。]

この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した通りである。

さらに詳細には、特に興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、Bが下記の構造のものに関する。



本明細書で使用する場合、上記の表現は



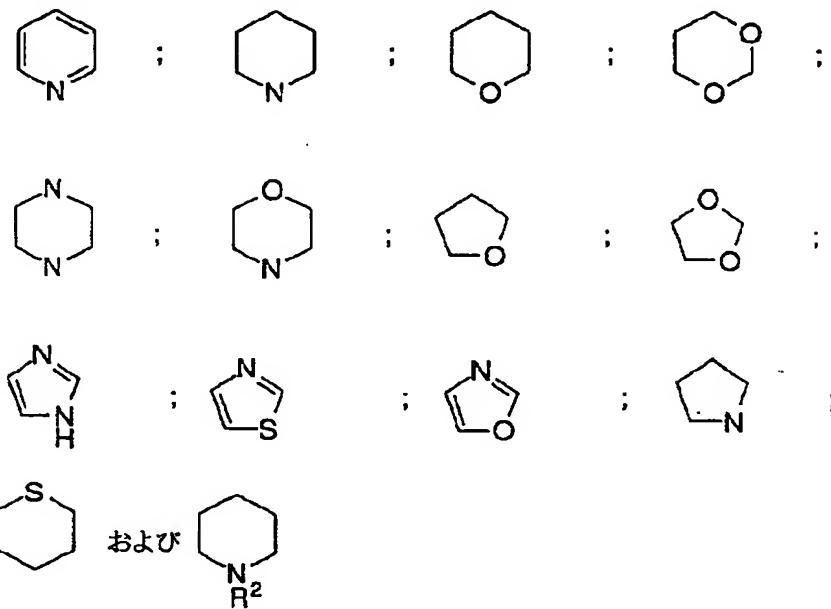
を含むものである。

さらに詳細には、特に興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、Bが下記の構造のものに関する。



この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

特に興味深い本発明の別の態様は、式 I の化合物であって、V が下記の構造からなる群から選択されるものを表すものに関する。



[上記構造は、1～3個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF_3 、または $1H-$ テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体や位置異性体が存在する場合、

全ての異性体が含まれる。]

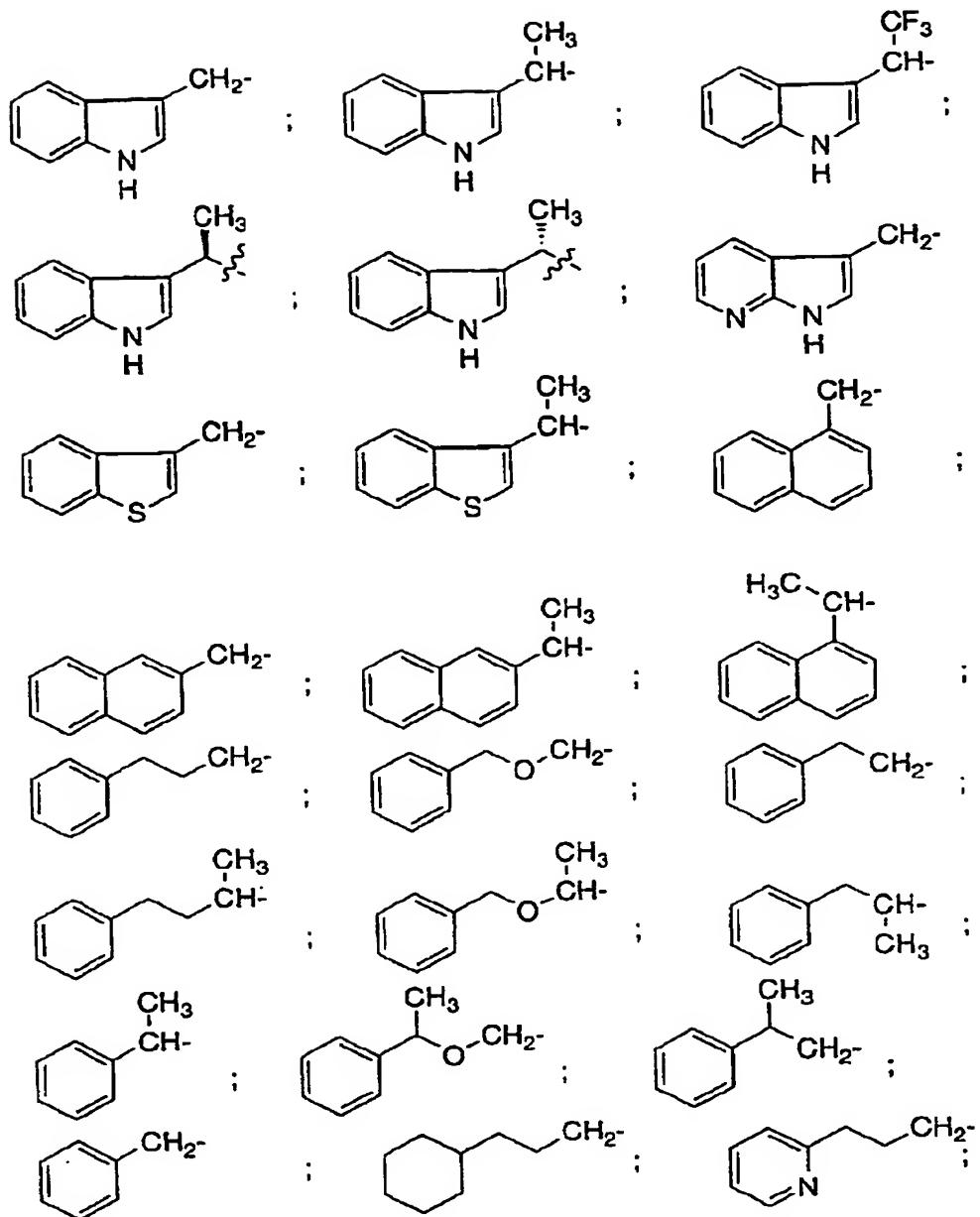
この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

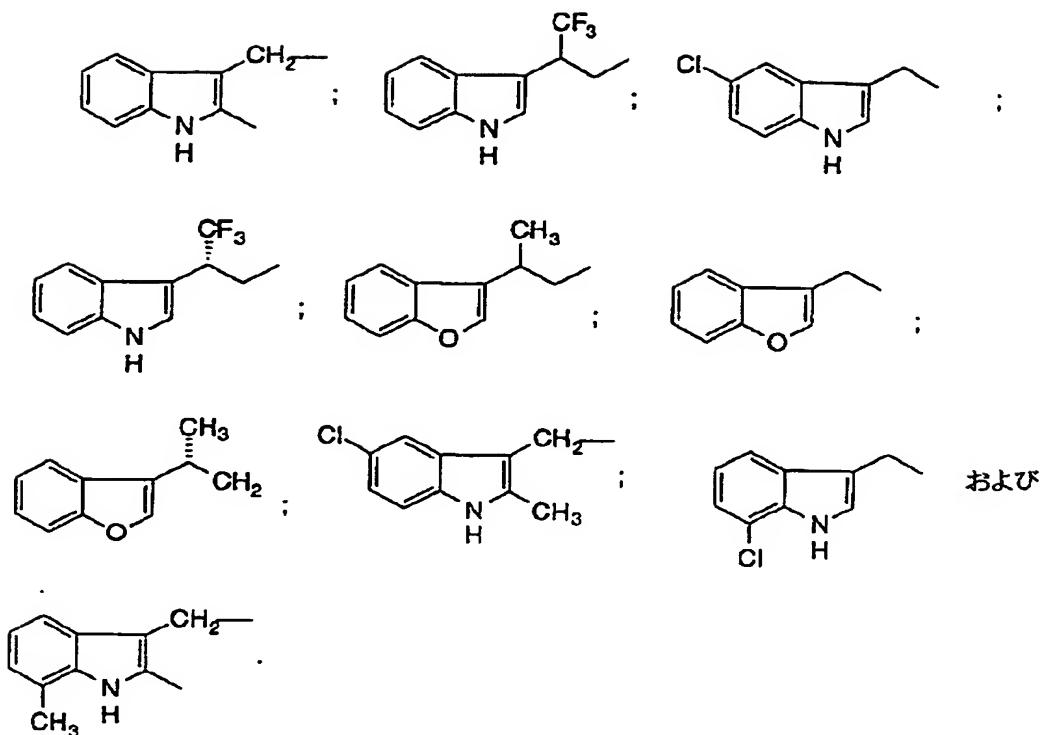
特に興味深い本発明の別の態様は、式 I の化合物であって、 R^6 が H または $-NR^4R^5$ を表すものに関する。この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

より詳細には、特に興味深い本発明の1態様は、式Iの化合物であって、R⁶がHまたは-NR⁴R⁵を表し；R⁴およびR⁵が独立に、R²、2，2，2-トリフルオロエチル、3，3，3-トリフルオロプロピルおよび(C₂H₅)₂-シクロプロピル(t=0もしくは1)からなる群から選択されるものに関する。この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した通りである。

興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、

R¹が下記の構造からなる群から選択されるものに関する。





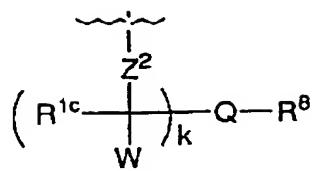
[上記構造において、アリール部分は、未置換であるかあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル基、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O), R²、1～2個の-C F₃、-OC F₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換され

ている。]

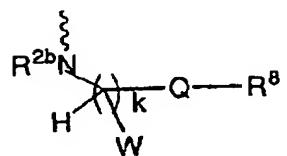
この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した通りである。

特に興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、R²が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルから選択されるものに関する。この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した通りである。

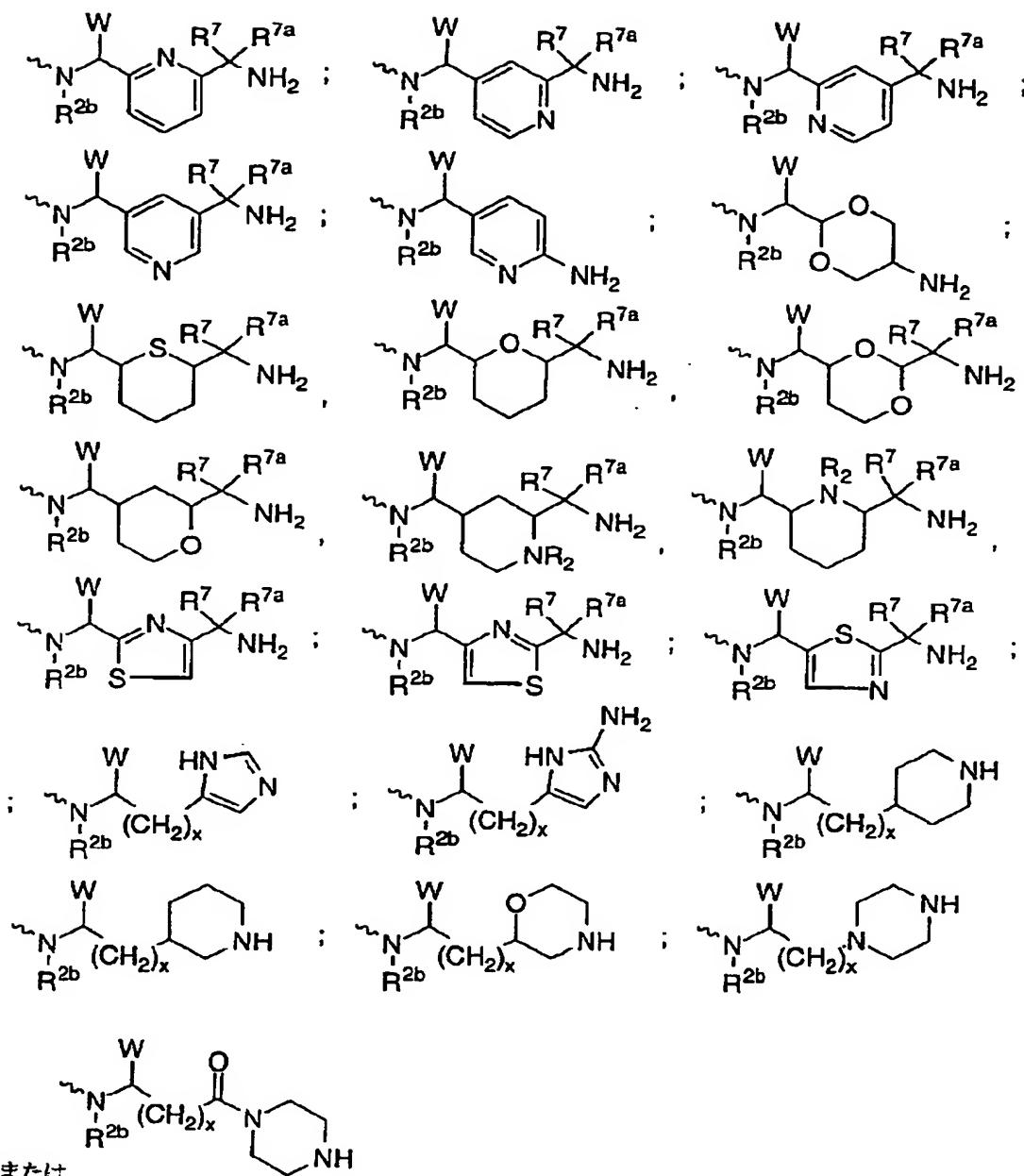
特に興味深い本発明の別の態様は、式Iの化合物であって、



が



を表し、



からなる群から選択されるものに関する [上記の芳香環は、1～2個のR²、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)R²、N(R²)₂、CF₃で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体や位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；xは0～3の整数である。]

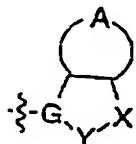
この小群内において、他の変化要素はいずれも、式Iに関して最初に定義した

通りである。

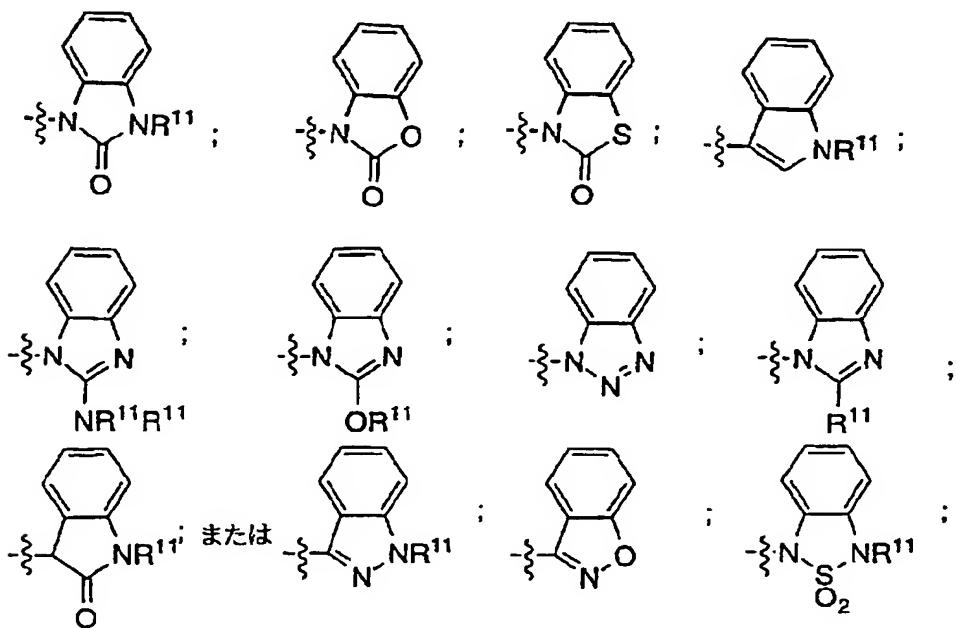
特に興味深い本発明の別の態様は、式 I の化合物であって、W が、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nC(O)OR'からなる群から選択されるものに関する。この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

特に興味深い本発明の別の態様は、式 I の化合物であって、E が-CO-、-C(=N-CN)-および-SO₂-からなる群から選択されるものに関する。この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

特に興味深い本発明の別の態様は、式 I の化合物であって、



が下記の構造からなる群から選択されるものに関する。

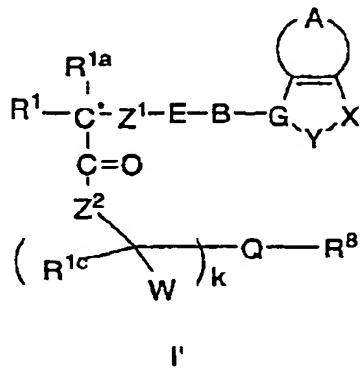


[上記構造において芳香環は、1～3個のC₁～C₆アルキル基、ハロゲン、-

O R^2 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^2$ 、 $-\text{C}\text{F}_3$ 、 $-\text{OC}\text{F}_3$ 、ニトロ、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})(\text{R}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-1\text{H}-\text{テトラゾール}-5-\text{イル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2$ フェニル、 $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)$ または $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ によって置換されていても良い。]

この小群内において、他の変化要素はいずれも、式 I に関して最初に定義した通りである。

本発明の 1 様様においては、当該化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物は、下記式 I' のものである。



I'

式中、

R^1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、アリール、アリール ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) - 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) - K - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) - 、アリール ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) - K - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) - および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル) ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル) - K - ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) - からなる群から選択され；

K は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ 、-

$\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ 、 $-\text{CR}^2 = \text{CR}^2$ - または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり； R^2 およびアルキルは、1 ~ 5 個のハロゲン、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}^2$ 、1 ~ 3 個の OR^2 または $\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドリル

、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルからなる群から選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O)R²、1～2個の-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される置換基で置換されており；

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリールおよびC₁～C₆シクロアルキルからなる群から選択され；2個のC₁～C₆アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となってC₁～C₆環を形成しても良く、該環は酸素、硫黄またはNR³を有しても良く；R³は水素また

は水酸基によって置換されていても良いC₁～C₆アルキルであり；アリールは、前記において定義した通りであり；

R¹は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

R²は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

R²は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nCO₂R²、-(CH₂)_nC(=O)N(R²)₂、-(CH₂)_nOHおよび-(CH₂)_nOR²から選択され；

R¹は、水素、-(CH₂)_nSR²、-(CH₂)_nOR²およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

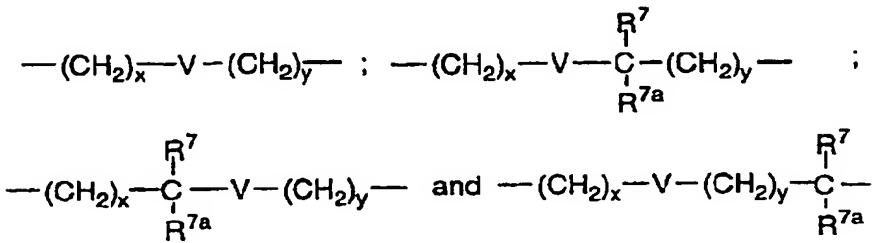
Z¹は、-O-、-CH₂-および-NR²からなる群から選択され；

Z²は、-O-、-CH₂-、-CHR²-および-NR²-からなる群から選択され；Z²がNR²である場合、それはR¹、Qおよび/またはWと連結してC₅-₈環を形成しても良く、該環は酸素、S(O)_nもしくはNR²によって中断されていても良く；

Wは、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-

$(\text{CH}_2)_x \text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$ アリール、 $-(\text{CH}_2)_x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ および $(\text{CH}_2)_x$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(\text{CH}_2)_x$ および $(\text{CH}_2)_x$ は、1～2個の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 OR^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハロゲン、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 CF_3 または $1\text{H}-\text{テトラゾール}-5-\text{イル}$ で置換されていても良く；

Qは下記の構造からなる群から選択され；



式中、 x および y は独立に0、1、2、3、4、5、6であり；

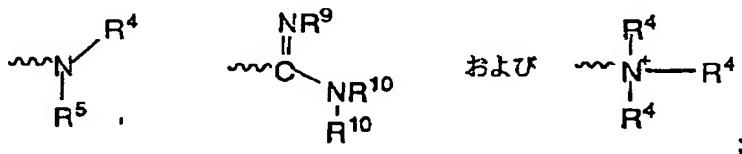
Vは、1～4個のN原子または1～2個のOもしくはS原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であることができる C_{3-11} 複素環であり；それには、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、プリン、インドール、キノリン、イソキノリン、チオラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロビラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、モルホリン、ピペラジン、ピラジン、テトラヒドロチオピラン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジオキサンからなる群が含まれる。

れ；該複素環は、1～3個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)R²、(CH₂)_nN(R²)₂、CF₃、または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位

置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

R'およびR''は独立に、トリフルオロメチルまたはR²であり；

R⁶は、水素、



からなる群から選択され；

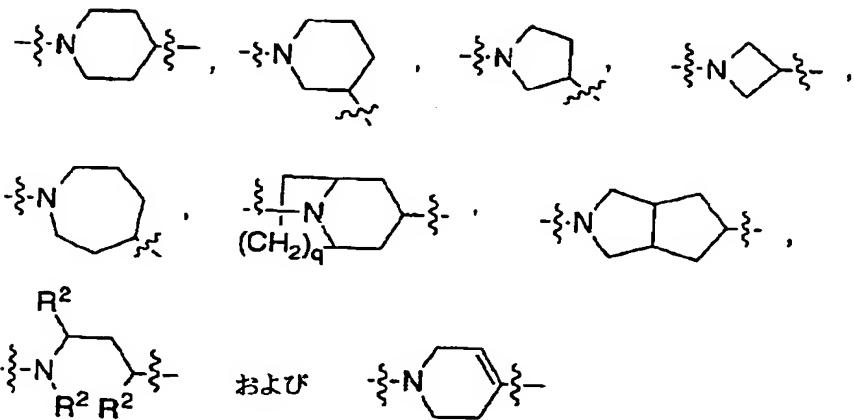
R'およびR⁵は独立に、R²、-C(=NR²)N(R²)₂、-C(=NCCN)N(R²)₂、-C(=NC(O)R²)N(R²)₂、C(=NSO₂R²)N(R²)₂、-C(=NNOO₂)NR²、ヘテロアリール、-C(=O)N(R²)₂、-C(=S)N(R²)₂、-C(=O)R²、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、(CH₂)_nシクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいはR'とR⁵が一体となって、-(CH₂)_d-L₁(CH₂)_d-を形成することができ；L₁は-C(R²)₂-、-O-、-S(O)-または-N(R²)-であり；dおよびeは独立に1～3であって；前記ヘテロアリールおよびR²は、1～3個のC₁～C₄アルキル基、1～7個

のハロゲン、N(R²)₂、OR²、N(R²)C(O)R²、C(O)N(R²)₂、OC(O)R²、S(O)R²、CF₃、OCF₃、NO₂、N(R²)C(O)(R²)、N(R²)C(O)N(R²)₂、C(O)OR²、C(O)N(R²)₂、SO₂N(R²)₂、N(R²)SO₂R²またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアソリルまたはピラジニルであり；

Eは、 $-SO_2-$ 、 $-CO(C(R^2))_2-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-C(=N-NO_2)-$ および $-C(=N-SO_2N(R^2))_2-$ からなる群から選択され；

R^1 および R^{10} は独立にH、C₁₋₁₀アルキルであるか、または両者が一体となってC₅₋₈環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン、OR²またはS(O)R²によって置換されていても良く；

Bは下記の構造からなる群から選択される非環状構造、複素環または二環式複素環からなる群から選択され；



この場合、C₁～C₆アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(ξ)

によって、結合箇所が示してあり； R^2 および(CH₂)_nは上記で説明した通りであり；

GはN、CHまたはC=であり；

Yは、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(OR^{11})_2$ 、 $-C(SR^{11})_2$ 、 $-C(NR^{11})_2$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $=NC(O)-$ または $-C(R^{11})_2-$ であり；

Xは、 $-N(R^{11})-$ 、 $=N-$ 、 $=N-C(R^{11})_2-$ 、 $-N(R^{11})C(R^{11})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-O-C(R^{11})_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S-C(R^{11})_2-$ またはC

(R¹¹)₂ であり；

R¹¹ は、 H 、 C₁～C₆アルキル、 CF₃ 、 CH₂CF₃ 、 -

(CH₂)_pOR² 、 - (CH₂)_pN (R²)₂ 、 (CH₂)_pN (R²)C (O)N (R²)₂ 、 - (CH₂)_pN (R²)C (O)R² 、 (CH₂)_pヘテロアリール、 (CH₂)_pN (R²)SO₂C₁～C₆アルキル、 - (CH₂)_pC (O)N (R²)₂ または - (CH₂)_pC (O)OR² であり；ヘテロアリールは、 テトラゾール、 オキサジアゾール、 イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは R² 、 OR² 、 CF₃ または N (R²)₂ によって置換されていても良く； p は 0 ～ 3 であり；

A は、 融合アリールもしくはヘテロアリール基（そのうちの 1 ～ 4 個の原子が N 、 O および / または S のヘテロ原子である）あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基（そのうちの 1 ～ 3 個の原子が N 、 O および / または S のヘテロ原子である）であり；該アリール、 ヘテロアリール、 シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5 ～ 10 個の原子を有し、 1 ～ 3 個の C₁ ～ C₆アルキル、 ハロゲン、 -OR² 、 N (R²)₂ 、 メチレンジオキシ、 -S (O)_nR² 、 -CF₃ 、 -OCF₃ 、 ニトロ、 -N (R²)C (O)(R²) 、 -C (O)OR² 、 -C (O)N (R²)₂ 、 -1H- テトラゾール -5- イル、 -SON (R²)₂ 、 -N (R²)SO₂フェニル、 -N (R²)C (O)

N (R²) または -N (R²)SO₂R² で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、 全ての異性体が含まれ；

k は 0 ～ 1 の整数であり； k が 0 の場合、 Q は Z² に直接結合しており；

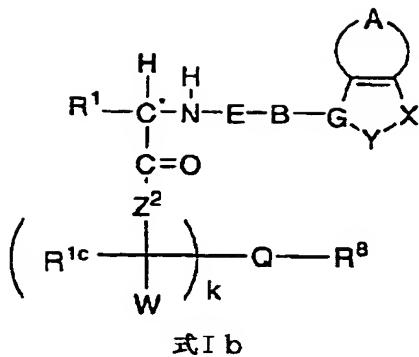
m は 0 ～ 2 の整数であり；

n は 0 ～ 3 の整数であり；

q は 0 ～ 3 の整数であり；

t は 0 ～ 3 の整数である。

本発明の好ましい化合物には、 下記式 I b の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物が含まれる。



式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 アリール、 アリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル) 、 ($C_6 \sim C_8$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_6$ アルキ

ル) 一、 ($C_1 \sim C_5$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) 一、 アリール ($C_6 \sim C_8$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) 一および ($C_6 \sim C_8$ シクロアルキル) ($C_6 \sim C_8$ アルキル) - K - ($C_1 \sim C_5$ アルキル) 一からなる群から選択され；

K は、 - O - 、 - S (O) 、 - N (R^2) C (O) 一、 - C (O) N (R^2) 一、 - C R 2 = C R 2 一または - C ≡ C 一であり； R^2 およびアルキルは、 1 ~ 5 個のハロゲン、 S (O) 2 、 1 ~ 3 個の O R 2 または C (O) O R 2 によってさらに置換されていても良く； アリールは、 フェニル、 ナフチル、 ピフェニル、 キノリニル、 イソキノリニル、 インドリル、 アザインドール、 ピリジル、 ベンゾチエニル、 ベンゾフラニル、 チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され； 該アリールは、 未置換であるかあるいは 1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 1 ~ 3 個のハロゲン、 1 ~ 2 個の - O R 2 、 メチレンジオキシ、 - S (O) 2 R 2 、 1 ~ 2 個の C F 2 基、 - O C F 2 、 ニトロ、 - N (R^2) C (O) (R 2) 、 - C (O) O R 2 、 - C (O) N (R^2) (R 2) 、 - 1 H - テトラゾール - 5 - イル、 - S O 2 N (R^2) (R 2) 、 - N (R^2) S O 2 フェニルまたは - N (R^2) S O 2 R 2 から選択される置換基で置換されており；

R^2 は、 水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 ($C_2 H_5$) $_n$ アリールおよび $C_6 \sim C_8$ シクロ

アルキルから選択され；2個のC₁～C₆アルキル基が1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となってC₃～C₆環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄またはNR²⁺を有していても良く；R³⁺は水素または水酸基によって置換されていても良いC₁～C₆アルキルであり；

R²⁺は、水素およびC₁～C₆アルキルであり；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

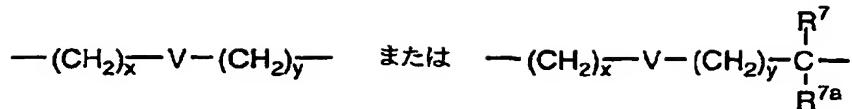
R²⁺は、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nCO₂、-(CH₂)_nCON(R²)₂、-(CH₂)_nOHまたは-(CH₂)_nOR²から選択され；

R¹⁺は、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

Z²は、-O-、-CH₂-、-CHR²⁺-および-NR²⁺-からなる群から選択され；Z²がNR²⁺である場合、それはR¹⁺、Qおよび/またはWと連結してC₅～C₈環を形成していても良く、該環は酸素、S(O)_nもしくはNR²⁺によって中断されていても良く；

Wは、水素、C₁～C₆アルキル、(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)OR²、-(CH₂)_nOR²、-(CH₂)_nOOC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)R²、-(CH₂)_nC(O)(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nC(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)R²、-(CH₂)_nN(R²)SO₂R²、-(CH₂)_nN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nOOC(O)N(R²)₂、-(CH₂)_nN(R²)C(O)OR²、-(CH₂)_nN(R²)SO₂N(R²)₂、-(CH₂)_nS(O)_nR²および(CH₂)_nヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、R²、N(R²)₂およびOR²で置換されていても良く；R²、(CH₂)_nおよび(CH₂)_nは、1～2個のC₁～C₄アルキル、OR²、C(O)OR²、1～3個のハログンで置換されていても良く；該アリールは、1～3個のハログン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)_nR²、N(R²)₂、CF₃または1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く

Q は下記の構造であり；

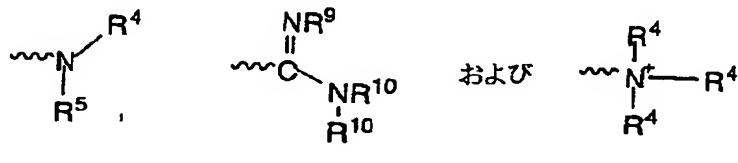


式中、x および y は独立に 0、1、2、3、4 であり；

V は、1～4 個の N 原子または 1～2 個の O もしくは S 原子を有する飽和、部分不飽和もしくは芳香族の単環系もしくは二環系であることができる C₃～C₁₀ 複素環であり；それには、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、プリン、インドール、キノリン、イソキノリン、チオラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、モルホリン、ピペラジン、ピラジン、テトラヒドロチオピラン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジオキサンからなる群が含まれ；該複素環は、1～3 個のハロゲン、-OR²、-CON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄ アルキル、-S(O)R²、(CH₂)₂N(R²)₂、CF₃ または 1H-テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

R⁷ および R^{7a} は独立に、トリフルオロメチルまたは R² であり；

R⁸ は、水素、



からなる群から選択され；

R⁴ および R⁵ は独立に、R²、-C(=NR²)N(R²)₂、-C(=NCN)N(R²)₂、-C(=NC(O)R²)N(R²)₂、C(=NSO₂R²)N(R²)₂、-C(=S)N(R²)₂、-C(=NNO₂)NR²、ヘテロアリール、-C(=O)N(R²)₂、-C(=O)R²、2,2-トリフルオロエチル、

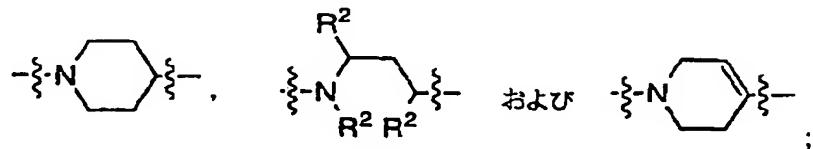
3, 3, 3-トリフルオロプロピル、 $(C_2H_5)_3$ 、シクロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは R^1 と R^2 が一体となって、 $- (C_2H_5)_3 - L$ 。 $(C_2H_5)_3 - L$ を形成することができ； L は $- C(R^2)_2 -$ 、 $- O -$ 、 $- S(O) -$ または $- N(R^2) -$ であり； d および e は独立に1～3であって；前記ヘテロアリールおよび R^2 は、1～3個の C_{1-6} アルキル基、1～7個のハロゲン、 $N(R^2)_2$ 、 OR^2 、 $N(R^2)C(O)R^2$ 、 $C(O)N(R^2)$ 、 $OC(O)R^2$ 、 $S(O)R^2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $N(R^2)C(O)N(R^2)_2$ 、 $C(O)OR^2$ 、 $C(O)N(R^2)_2$ 、 SO_2N

$(R^2)_2$ 、 $N(R^2)SO_2R^2$ またはメチレンジオキシで置換されていても良く；該ヘテロアリールは、ビリジル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアゾリルまたはピラジニルであり；

Eは、 $- SO_2 -$ 、 $- CO(C(R^2)_2) -$ 、 $- C(=N-CN) -$ 、 $- C(=N-NO_2) -$ および $- C(=N-SO_2N(R^2)_2) -$ からなる群から選択され；

R^1 および R^{10} は独立に、 H 、 C_{1-8} アルキルであるか、または両者が一体となって C_{5-8} 環を表しても良く、該環は1～5個のハロゲン、 OR^2 または $S(O)R^2$ によって置換されていても良く；

Bは、下記の構造からなる群から選択される非環状構造または複素環からなる群から選択され；



この場合、 C_{1-8} アルキルによって置換されていても良い環および開環の外側にある線

(§)

によって、結合箇所が示してあり； R^2 および $(C_2H_5)_3$ は上

記で説明した通りであり；

G は N、CH または C= であり；

Y は、-C(O)-、-SO₂-、-C(OR¹¹)=、-C(SR¹¹)=、-C(NR¹¹)=、=N-、-N(R¹¹)-、=NC(O)- または -C(R¹¹)- であり；

X は、-N(R¹¹)-、=N-、=N-C(R¹¹)-、-N(R¹¹)C(R¹¹)-、-O-、-O-C(R¹¹)-、-S-、-S-C(R¹¹)- または C(R¹¹)- であり；

R¹¹ は、H、C₁~C₆アルキル、CF₃、CH₂CF₃、-(CH₂)_pOR²、-(CH₂)_pN(R²)₂、-(CH₂)_pN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_pN(R²)C(O)R²、(CH₂)_pヘテロアリール、(CH₂)_pN(R²)SO₂C₁~C₆アルキル、-(CH₂)_pC(O)N(R²)₂ または -(CH₂)_pC(O)OR² であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは R²、OR²、CF₃ または N(R²)₂ によって置換されていても良く；p は 0~3 であり；

A は、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの 1~4 個の原子か N、O および/または S のヘテロ原子であ

る)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの 1~3 個の原子が N、O および/または S のヘテロ原子である)であり；該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5~10 個の原子を有し、1~3 個の C₁~C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、-N(R²)C(O)N(R²) または -N(R²)SO₂R² で置換されていても良く；位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ；

k は 0~1 の整数であり；k が 0 の場合、Q は Z² に直接結合しており；

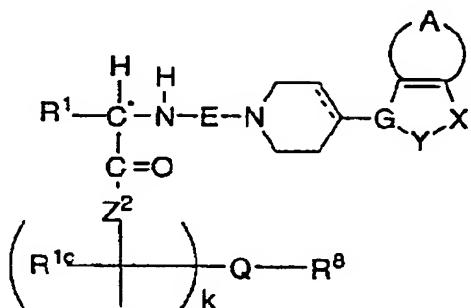
m は 0~2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数であり；

t は 0 ~ 3 の整数である。

本発明のさらに好ましい化合物には、下記式 Ic の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物が含まれる。



式中、

R¹ は、C₁ ~ C₁₀アルキル、アリール、アリール(C₁ ~ C₆アルキル)、(C₁ ~ C₆シクロアルキル)(C₁ ~ C₆アルキル) -、(C₁ ~ C₆アルキル)-O-(C₁ ~ C₆アルキル) - およびアリール(C₆ ~ C₆アルキル)-O-(C₁ ~ C₆アルキル) - からなる群から選択され；R² およびアルキルは、1 ~ 5 個のハロゲン、S(O)_{1~3}、R²_{1~3}、1 ~ 3 個のOR²_{1~3}またはC(O)OR²_{1~3}によってさらに置換されていても良く；アリールは、フェニル、ナフチル、ビフェニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、アザインドール、ピリジル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、チアゾリルおよびベンズイミダゾリルから選択され；該アリールは、未置換であるかあるいは1 ~ 3 個のC₁ ~ C₆アルキル、1 ~ 3 個のハロゲン、1 ~ 2 個の -

OR²、メチレンジオキシ、-S(O)_{1~3}R²、1 ~ 2 個のCF₃基、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)(R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)(R²)、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される置換基で置換さ

れており；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリールおよび $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルから選択され；2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基か1個の原子上に存在する場合、それらの基が一体となって $C_1 \sim C_6$ 環を形成していても良く、該環は酸素、硫黄または NR^{2b} を有していても良く； R^{3a} は水素または水酸基によって置換されていても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{2c} は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；該アルキルは水酸基によって置換されていても良く；

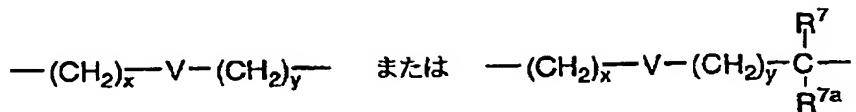
Z^2 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{2d}-$ および $-NR^{2e}-$ からなる群から選択され； Z^2 が NR^{2e} である場合、それは R^{1c} 、Q および／またはW と連結して $C_1 \sim C_6$ 環を形成していても良く；

R^{2b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、
 $- (CH_2)_n CO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_n CON (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n OH$ または
 $- (CH_2)_n OR^2$ から選択され；

R^{1c} は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；
 W は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C (O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OR^2$ 、 $- (CH_2)_n OC (O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C (O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n C (O) (CH_2)_n$ アリール、 $- (CH_2)_n C (O) N (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N (R^2) C (O) R^2$ 、 $- (CH_2)_n N (R^2) SO_2 R^2$ 、 $- (CH_2)_n N (R^2) C (O) N (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n OC (O) N (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n N (R^2) C (O) OR^2$ 、 $- (CH_2)_n N (R^2) SO_2 N (R^2)_2$ 、 $- (CH_2)_n S (O) R^2$ および $(CH_2)_n$ ヘテロアリールからなる群から選択され；該ヘテロアリールは好ましくは、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾールまたはピラジンであり、 R^2 、 $N (R^2)_2$ および OR^2 で置換されていても良く； R^2 、 $(CH_2)_n$ および $(CH_2)_n$ は、1～2個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 OR^2 、 $C (O) OR^2$ 、1～3個のハロゲンで置換されていても良く；該アリールは、1～

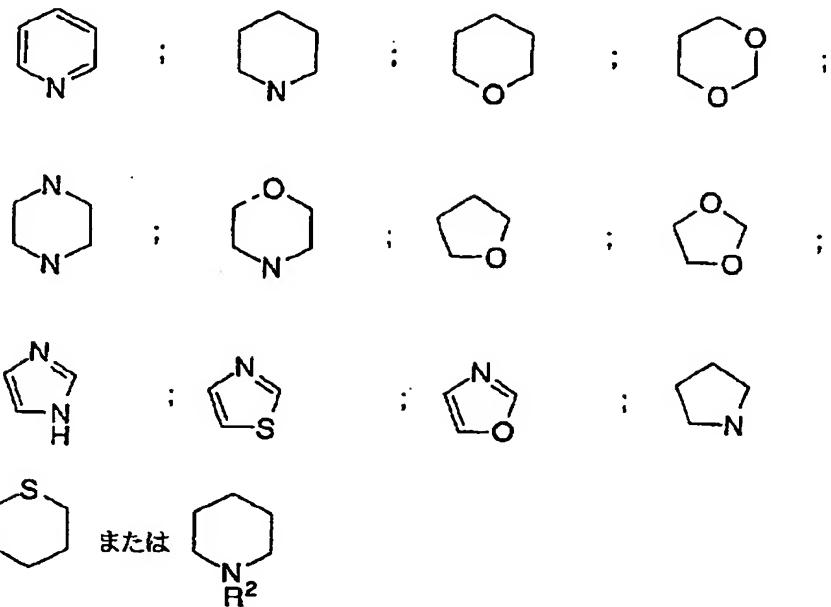
3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または $1H$ -テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；

Q は下記の構造であり；



式中、 x および y は独立に 0、1、2、3 であり；

V は下記のものであり；



上記の複素環は、1～3 個のハロゲン、 $-OR^2$ 、 $-CON(R^2)_2$ 、

$-C(O)OR^2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-S(O)R^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、 CF 、または $1H$ -テトラゾール-5-イルで置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；

R' および R'' は独立に、トリフルオロメチルまたは R^3 であり；

R^4 は、



からなる群から選択され；

R^4 および R^5 は独立に、 R^2 、 $-\text{C} (= \text{NR}^2) \text{N} (\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C} (= \text{NCN}) \text{N} (\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C} (= \text{NC(O)R}^2) \text{N} (\text{R}^2)_2$ 、 $\text{C} (= \text{NSO}_2\text{R}^2) \text{N} (\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C} (= \text{NNO}_2) \text{NR}^2$ 、 ヘテロアリール、 2, 2, 2-トリフルオロエチルおよび 3, 3, 3-トリフルオロプロピルからなる群から選択されるか；あるいは

R^4 と R^5 が一体となって、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}_1(\text{CH}_2)_m-$ を表し； L_1 は $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{N}(\text{R}^2)-$ であり； d および e は独立に 1 ~ 3 であって；前記ヘテロアリールはピリジルまたはイミダゾリルであり；

E は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C} (= \text{N-CN})-$ 、 $-\text{C} (= \text{N-NO}_2)-$ および $-\text{C} (= \text{N-SO}_2\text{NH}_2)-$ からなる群から選択され；

R^6 および R^{10} は、 独立に H または $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり；

G は N 、 CH または $\text{C} =$ であり；

Y は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{SR}^{11})=$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{11})=$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{NC}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ であり；

X は、 $-\text{N}(\text{R}^{11})-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $=\text{N-C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{O-C}(\text{R}^{11})_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S-C}(\text{R}^{11})_2-$ または $\text{C}(\text{R}^{11})_2$ であり；

R^{11} は、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ ヘテロアリール、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり；ヘテロアリールは、 テトラゾール、 オキサジアゾール、 イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールは R^2 、 OR^2 、 CF_3 、 O

たは $N(R^2)_2$;

によって置換されていても良く ; p 是 0 ~ 3 であり ;

A 是、融合アリールもしくはヘテロアリール基(そのうちの 1 ~ 4 個の原子が N、O および/または S のヘテロ原子である)あるいはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基(そのうちの 1 ~ 3 個の原子が N、O および/または S のヘテロ原子である)であり ; 該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル基は 5 ~ 10 個の原子を有し、1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-OR^2$ 、 $N(R^2)_2$ 、メチレンジオキシ、 $-S(O)_nR^2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ニトロ、 $-N(R^2)C(O)(R^2)$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^2)_2$ 、 $-1H-\text{テトラゾール}-5-\text{イル}$ 、 $-SO_2N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)SO_2$ フェニル、 $-N(R^2)C(O)N(R^2)$ または $-N(R^2)SO_2R^2$ で置換されていても良く ; 位置異性体が存在する場合、全ての異性体が含まれ ;

k 是 0 ~ 1 の整数であり ; k が 0 の場合、Q 是 Z^2 に直接結合しており ;

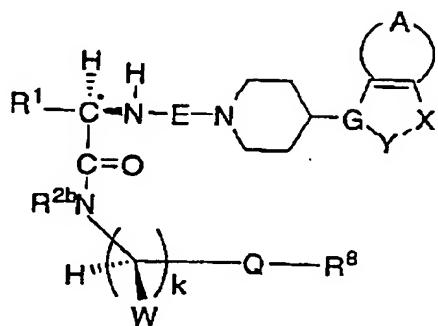
m 是 0 ~ 2 の整数であり ;

n 是 0 ~ 3 の整数であり ;

q 是 0 ~ 3 の整数であり ;

t 是 0 ~ 3 の整数である。

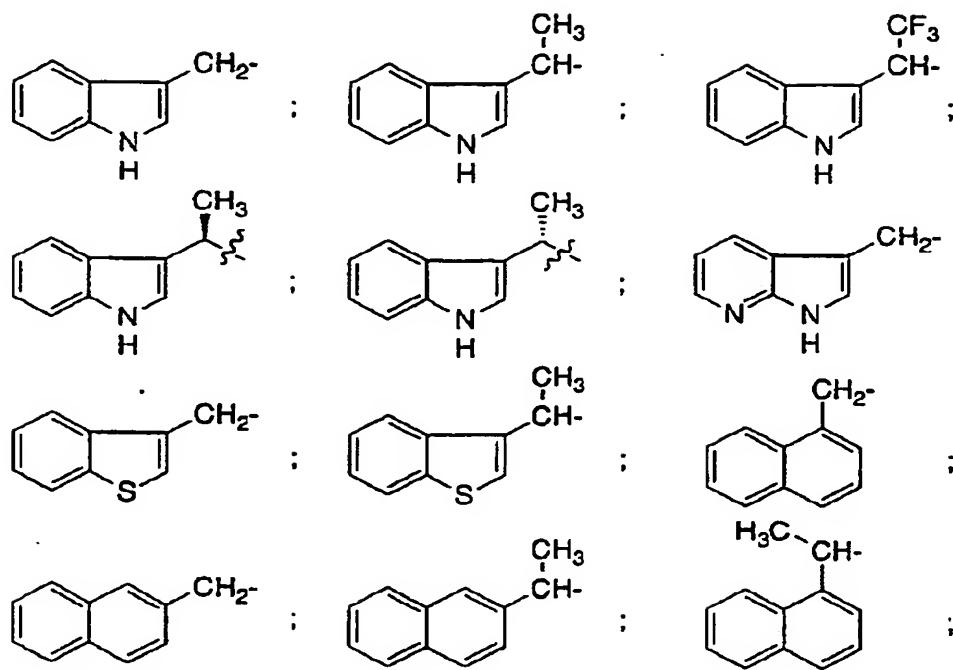
本発明のより好ましい化合物には、下記式 I d の化合物ならびに該化合物の医薬的に許容される塩および水和物が含まれる。

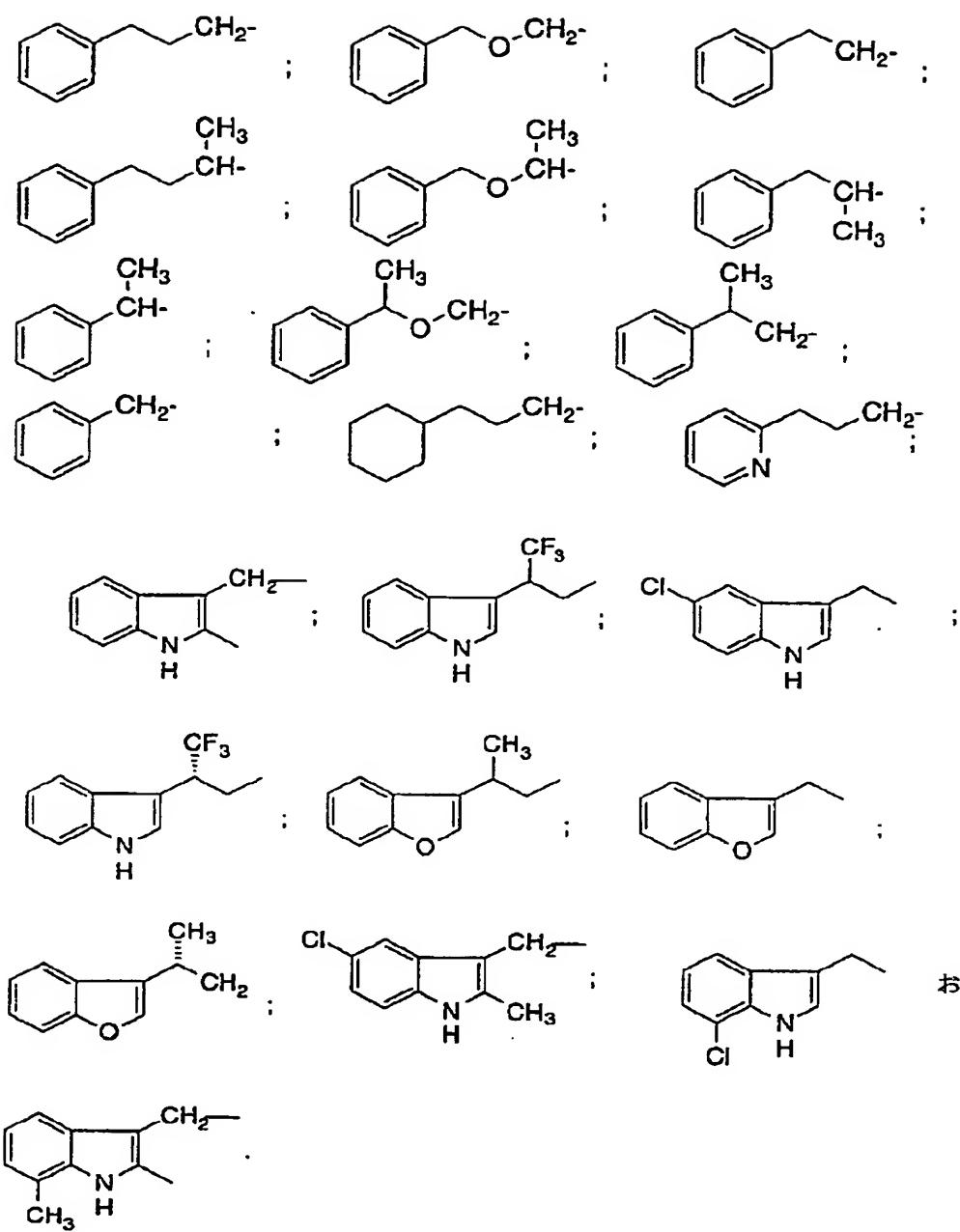


式 I d

式中、

R' は下記の構造からなる群から選択され；

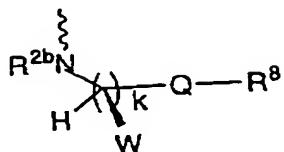




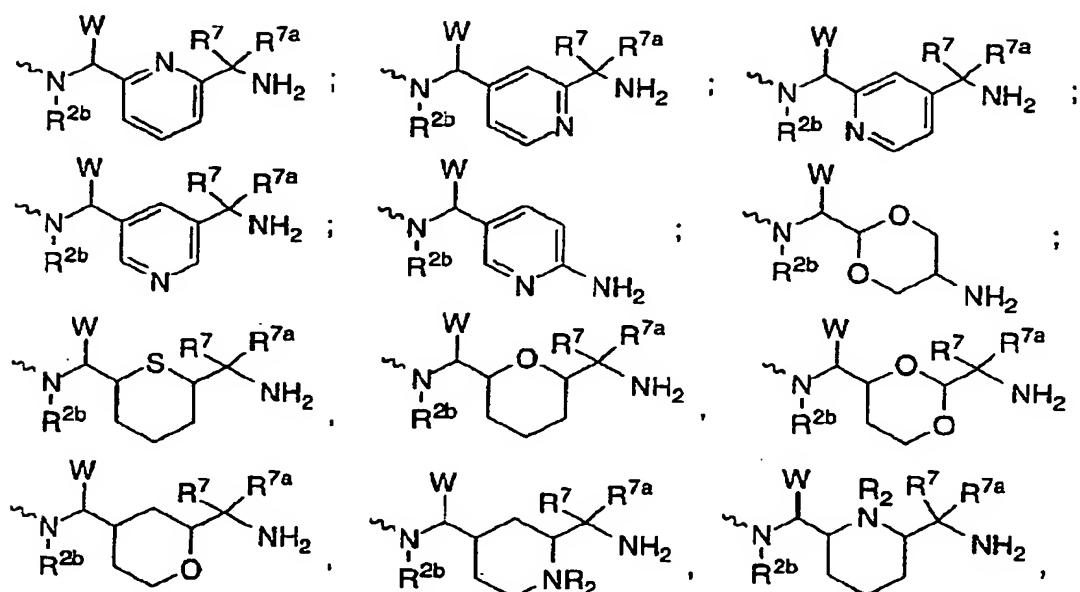
上記においてアリールは、未置換であるあるいは1～3個のC₁～C₆アルキル、1～3個のハロゲン、1～2個の-O R²、メチレンジオキシ、-S(O) R²、1～2個の-C(F)₂、-OC(F)₂、ニトロ、-N(R²) C(O) (R²)、-C(O) OR²、-C(O) N(R²) (R²)、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²) (R²)、-N(R²) SO₂フェニルまたは-N(R²)

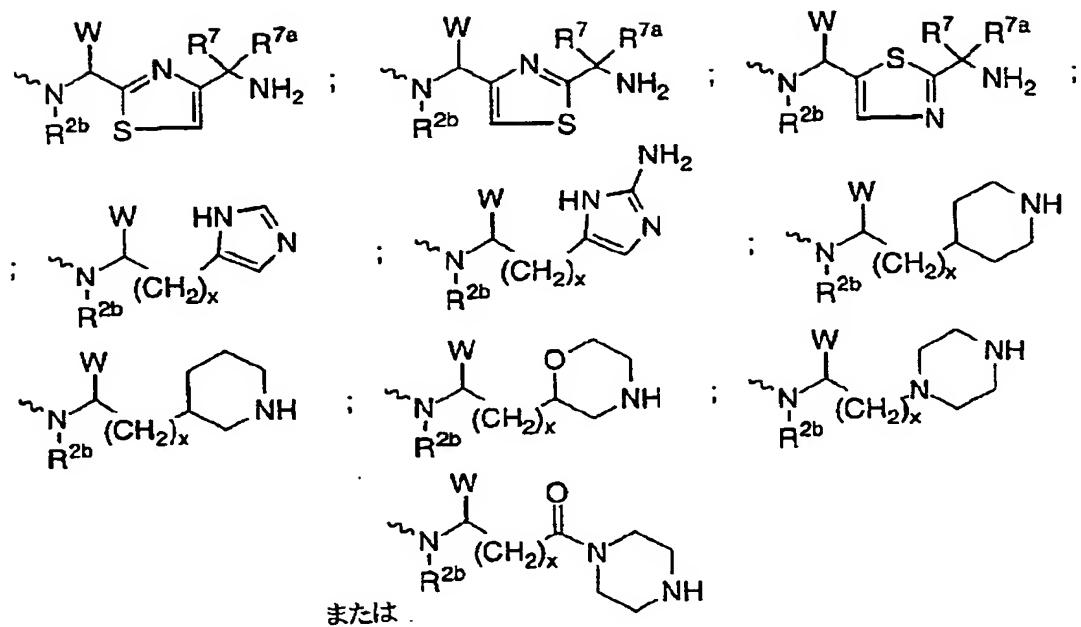
SO_2R^2 から選択される置換基で置換されており；

R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび t -ブチルから選択され；



は





であり；

上記において複素環は、1～2個のR²、1～3個のハロゲン、-OR²、-C
ON(R²)₂、-C(O)OR²、C₁～C₄アルキル、-S(O)₂R²、N(R²)₂、CF₃で置換されていても良く；ジアステレオマー異性体または位置異性体
が存在する場合には、それら異性体は全て含まれ；*は0～3の整数であり；
Wは、水素、C₁～C₄アルキル、(CH₂)_xC(O)OR²からなる群から選
択され；

R⁷およびR^{7a}は独立に、トリフルオロメチルまたはR²で

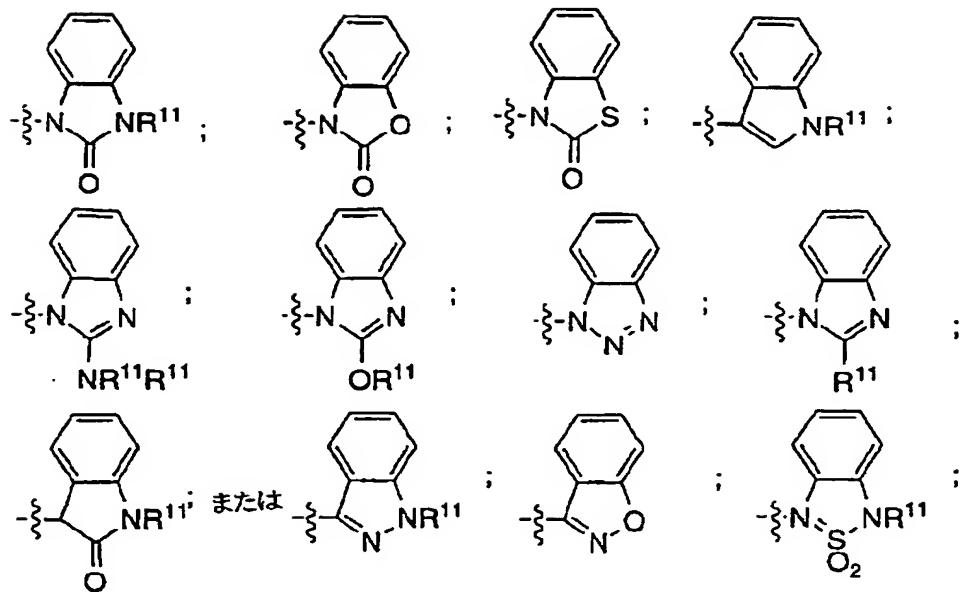
あり；

R^{2b}は水素およびC₁～C₄アルキルから選択され；

Eは、-CO-、-C(=N-CN)-および-SO₂-からなる群から選択
され；



は、



であり；

上記において芳香環部分は、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、N(R²)₂、メチレンジオキシ、-S(O)₂、

R²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニル、N(R²)C(O)N(R²)または-N(R²)SO₂R²で置換されていても良く；

R¹¹は、H、C₁～C₆アルキル、CF₃、CH₂CF₃、-(CH₂)_pOR²、-(CH₂)_pN(R²)₂、(CH₂)_pN(R²)C(O)N(R²)₂、-(CH₂)_pN(R²)C(O)R²、(CH₂)_pヘテロアリール、(CH₂)_pN(R²)SO₂C₁～C₄アルキル、-(CH₂)_pC(O)N(R²)₂または-(CH₂)_pC(O)OR²であり；ヘテロアリールは、テトラゾール、オキサジアゾール、イミダゾールまたはトリアゾールであり；該ヘテロアリールはR²、OR²、CF₃またはN(R²)₂によって置換されていても良く；pは0～3であり；

kは0または1の整数であり；kが0の場合、QはNR²^bに直接結合しており；

m は 0 ~ 2 の整数であり；

n は 0 ~ 3 の整数であり；

q は 0 ~ 3 の整数である。

本発明には、医薬的に許容される担体との組み合わせで式 I の化合物を含む医薬組成物も含まれる。

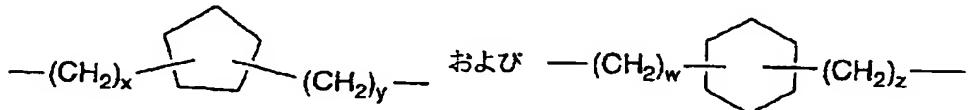
本発明はさらに、糖尿病、癌、先端巨大症、慢性萎縮性胃炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、網膜症、関節炎、内臓性および神経病性の疼痛の治療ならびに再狭窄の予防の方法であって、ヒトまたは動物に対して、前記疾患または状態を治療するのに有効な量で式 I の化合物を投与する段階を有する方法をも含むものである。

本明細書においては、別段の断りがない限り、以下に定義の用語を用いて本発明を詳細に説明する。

「アルキル」という用語は、別段の定義がない限り、1価のアルカン（炭化水素）から誘導される炭素数 1 ~ 15 の基を指し、炭素数が 2 以上の場合には、二重結合または三重結合を有していても良い。該基は、直鎖、分岐または環状であることができる。好ましい直鎖または分岐のアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびトープチルがある。好ましいシクロアルキル基には、シクロヘキシルおよびシクロヘキシルがある。

アルキルにはさらに、シクロアルキレン部分を有するかまた

は該部分によって中断された直鎖または分岐のアルキル基も含まれる。その例としては、以下のものがある。



式中、 $x + y$ は 0 ~ 10 であり、 $w + z$ は 0 ~ 9 である。

アルキル基のアルキレン部分および1価のアルキル部分は、シクロアルキレン部分に対して、いずれか可能な結合箇所で結合することができる。

置換アルキルが存在する場合それは、各部分に関して定義される 1 ~ 3 個の基で置換された、上記で定義の直鎖、分岐または環状のアルキル基を指す。

「アルケニル」という用語は、炭素数 2 ~ 15 であって、1 個以上の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。好ましいアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニルおよびシクロヘキセンイルなどがある。アルキルに関して前述したように、アルケニル基の直鎖、分岐または環状部分は二重結合を有することができ、置換アルケニル基が与えられる場合には置換されていても良い。

「アルキニル」という用語は、炭素数 2 ~ 15 であって、1 個以上の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖、分岐または環状の炭化水素基を指す。炭素 - 炭素三重結合は 3 個まで存在することができる。好ましいアルキニル基には、エチニル、プロピニルおよびブチニルなどがある。アルキルに関して前述したように、アルキニル基の直鎖、分岐または環状部分は三重結合を有することができ、置換アルキニル基が与えられる場合には置換されていても良い。

「アルコキシ」という用語は、直鎖または分岐の形状で指定された長さの基を指し、炭素 2 個以上の長さがある場合には、二重結合または三重結合を有しても良い。そのようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシなどがある。

「ハロゲン」という用語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含むものとする。

アリールとは、例えばフェニル、置換フェニルなどの基のような芳香環ならびにナフチル、インダリル、ビフェニルなどの融合した環を指す。そのようにアリールは、炭素数 6 以上の 1

以上の環を有するものであり、そのような環は 2 個まで存在し、その炭素数は 10 個以下であり、隣接する炭素間に交互の（共鳴）二重結合がある。好ましいア

リール基は、フェニルおよびナフチルである。アリール基もやはり、1～3個のC₁～C₁₆アルキル、ハロゲン、-OR²、メチレンジオキシ、-S(O)_nR²、-CF₃、-OCF₃、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²によって置換されても良い。好ましい置換アリールには、1個または2個の基で置換されたフェニルおよびナフチルがある。

「ヘテロアリール」という用語は、5員または6員の環を有する単環式芳香族炭化水素基あるいは8～10員の二環式芳香族基であって、1以上のヘテロ原子O、SもしくはNを有し、炭素原子もしくは窒素原子が結合箇所であり、別の炭素原子がOもしくはSから選択されるヘテロ原子によって置き換わっていても良く、1～3個の別の炭素原子が窒素ヘテロ原子によって置き換わっていても良いものを指す。ヘテロアリール基は、1～3個のC₁～C₆アルキル、ハロゲン、-OR²、メチレン

ジオキシ、-S(O)_nR²、-CF₃、-OCF₃、N(R²)₂、ニトロ、-N(R²)C(O)(R²)、-C(O)OR²、-C(O)N(R²)₂、-1H-テトラゾール-5-イル、-SO₂N(R²)₂、-N(R²)SO₂フェニルまたは-N(R²)SO₂R²から選択される3個以下の基で置換されていても良い。

そのように、ヘテロアリールには、1以上のヘテロ原子を含む芳香族基または部分的芳香族基が含まれる。その種のものの例としては、チオフェン、オキサジアゾール、イミダゾピリジン、ピリジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、テトラゾール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドール、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニルおよびトリアジンがある。

「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」という用語は、環の炭素の1個がO、S、SO、SO₂もしくはNから選択されるヘテロ原子によって置き換わっており、3個までの別の炭素原子がヘテロ原子によって置き換わっていても良いシクロアルキル基（非芳香族）を指す。

複素環は、炭素または窒素で連結しており、炭素連結であって窒素を含む場合、その窒素はR²によって置換されていても良い。複素環の例としては、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、ピロリジン-2-オニル、ピペリジン-2-オニルなどがある。

上記の用語のある種のものは、上記式において複数回使用されている場合があるが、そのような場合には、各用語は他のものに対して独立に定義されるものとする。

「医薬的に許容される塩」という用語に含まれる塩とは、遊離塩基と安定な有機酸もしくは無機酸との反応によって製造される本発明の化合物の無毒性塩を指す。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸、炭酸塩、クエン酸塩、ジヒドロクロリド、エデト酸塩、エディシル酸塩(Edisylate)、エストル酸塩(Estolate)、エシル酸塩(Esylate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸

塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩(Napsylate)、硝酸塩、N-メチルグルカミン・アンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボネート(Embonate))、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩および吉草酸塩などがある。

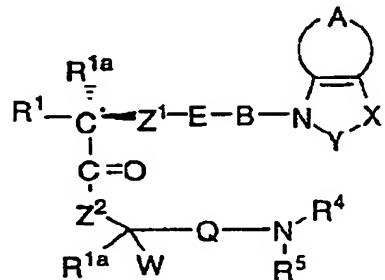
本発明の化合物は1以上の不斉炭素原子を有する場合があり、ラセミ体および光学活性体として存在する場合がある。それらは化合物はいすれも、本発明の範囲に含まれるものと意図される。従って、化合物がキラルの場合、他方を実質的に含まない個々のエナンチオマーは本発明の範囲に含まれるものであり、さらには、2種類のエナンチオマーの全ての混合物も含まれる。さらに、本発明の化合物の多形および水和物も本発明の範囲に含まれる。

分子上の各種置換基の性質に応じて、本発明の化合物には不斉中心が存在する

場合がある。そのような各不斉中心は独立に2種類の光学異性体を与える、可能な光学異性体およびジアステレオマーの混合物ならびに純粋もしくは部分的に純粋な化合物

はいずれも、本発明の範囲に含まれる。式Iで星印にて表される不斉炭素原子の場合、式IIに示してある構造の面に関して窒素置換基が上側にあり、R¹が下側にある化合物の方が、相対的にソマトスタチン作動薬としての活性が高く、従ってより好ましいことが認められている。等価な表現として、R¹とN置換基を構造の面内に置き、C=O基を上側とする。この配置は、D-アミノ酸に存在するものに相当する。ほとんどの場合これは、R-配置と称される。ただしそれは、R-またはS-の立体化学割り付けを行うに際して使用されるR¹がどのようなものであるかによって変わる。さらに、本発明の最も好ましい化合物の一部の配置を示す。星印を有する式I中の炭素原子が、明らかであって通常D-配置のものである場合、各追加の立体中心で2倍以下のジアステレオマーが存在する。これらのジアステレオマーは本発明において示したように、任意にジアステレオマー1(d₁)、ジアステレオマー2(d₂)などと称し、所望に応じて、本明細書に記載の方法に従って、個別の合成またはクロマトグラフィー分離を行うことができる。それらの絶対的立体化合物は、必要に応じて、絶対配置が公知である不斉中心を有する試薬を用いて誘導体化した結晶生成物または結晶

中間体のX線結晶解析によって決定することができる。



式II

「薬理上有効量」という用語は、研究者または臨床医が求める組織、系、動物

またはヒトの生理的もしくは医学的応答を引き出す薬剤もしくは医薬品の量を意味するものとする。

「置換された」という用語は、指定の置換基による複数の置換を含むものとする。

複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、該置換化合物は独立に、1以上の開示もしくは特許請求されている置換基部分によって1回または複数回置換されていても良い。

本発明の化合物はソマトスタチン作動薬として作用する能力を有することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、ソマトスタチンまたはそれが調節するホルモンが関与すると考えられる障害の治療および予防のための薬理作用物質として有用である。

そのような障害の例には、糖尿病、先端肥大症、再狭窄、関節炎および癌などがある。本発明の化合物はさらに、他の治療薬と併用することもできる。糖尿病の場合について説明すると、そのような化合物の例としては、メトホルミンその他のビグアニド類、アカルホース、スルホニル尿素類、チアゾリジンジオン類その他のインシュリン増感剤などがあり、該増感剤には、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体- γ (PPAR- γ)、インシュリン、インシュリン様成長因子I、グルカゴン様ペプチドI-glp-Iおよびデクスフェンフルラミン (dexfenfluramine) もしくはレプチン (leptin)などの入手可能な満腹促進剤に対して作動薬として機能する化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、持続製剤および徐放製剤を含む）、丸薬、粉剤、粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液などの経口投与製剤の形で投与することができる。同様にそれらは、静脈投与剤（ボーラス投与および注入の両方）、腹腔内投与剤、皮下投与剤または筋肉投与剤で投与することもでき、それらはいずれも、製薬分野の当業者に公知の製剤を用いるものである。

本発明の化合物を用いる投与法は、患者の種類、動物種、年齢、体重、性別お

より医学的状態；治療対象の状態の重度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに使用される特定の化合物または該化合物の塩などの多様な要素に応じて選択される。通常の技術を有する医師または獣医であれば、状態の進行の予防、消失または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に決定・処方できる。

上記で示した効果を得るべく使用する場合、本発明の化合物の静脈投与用量または経口投与用量はそれぞれ、約0.001～5mg/kgおよび0.1～50mg/kgである。有利には本発明の化合物は1日1回投与で投与することができるか、あるいは総1日用量を1日2回、3回または4回の分割投与で投与することができる。さらに、本発明における好ましい化合物を、好適な経鼻媒体の局部使用を介して経鼻剤で、あるいは、当業者には公知の経皮皮膚膏薬の形態を用いて、経皮的経路を介して、投与することができる。経皮的投与系の形態で投与するには、当然のことながら、投与法を通じて間歇的ではなく連続的に投与を行う。

本発明の方法においては、上記で詳細に説明した化合物は、

有効成分を形成することができ、所期の投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどに関して好適に選択される、従来の製薬上の実務に適合する好適な医薬用の希釈剤、賦形剤もしくは担体（本明細書では総称して「担体」材料と称する）との混合で、投与するのが普通である。

例えば、錠剤またはカプセルの形で経口投与する場合、エタノール、グリセリン、水などの経口用で無毒性の医薬的に許容される不活性担体と活性薬剤成分とを組み合わせることができる。さらに、所望または必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤を、混合物に組み入れることもできる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはβ-ラクトースなどの天然糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム類、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウなどがある。上記の製剤で使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、デンプン、メチル

セルロール、寒天、ベントナイト、ザンタンガムなどがあるか、これらに限

定されるものではない。

本発明の化合物は、小单ラメラ小胞、大单ラメラ小胞および多ラメラ小胞などのリポソーム投与系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類などの各種リン脂質から形成することができる。

本願を通じて、以下の略称は下記の意味で使用する。

B u : ブチル

B n : ベンジル

B O C、B o c : t - ブチルオキシカルボニル

B O P : ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ・トリス / ジメチルアミノ) ホスホニウム

c a l c . : 計算値

C B Z、C b z : ベンジルオキシカルボニル

C D I : N, N - カルボニルジイミダゾール

D C C : ジシクロヘキシリカルボジイミド

D C M : 塩化メチレン

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M F : N, N - ジメチルホルムアミド

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D S C : N, N' - ジスクシニミジルカーボネート

E D C : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩

酸塩

E I - M S : 電子イオン質量スペクトル分析

E t : エチル

E t O A c : 酢酸エチル

E t O H : エタノール

e q . : 当量

F A B - M S : 高速原子衝撃質量分析

H O A c : 酢酸

H O B T 、 H O B t : ヒドロキシベンゾトリアゾール

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

K H M D S : カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

L A H : 水素化リチウムアルミニウム

L H M D S : リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

M e : メチル

M e O H : メタノール

M F : 分子式

M H z : メガヘルツ

M P L C : 中圧液体クロマトグラフィー

N M M : N-メチルモルホリン

N M R : 核磁気共鳴

P h : フェニル

P r : プロピル

p r e p . : 製造

T F A : トリフルオロ酢酸

T H F : テトラヒドロフラン

T L C : 薄層クロマトグラフィー

T M S : トリメチルシラン

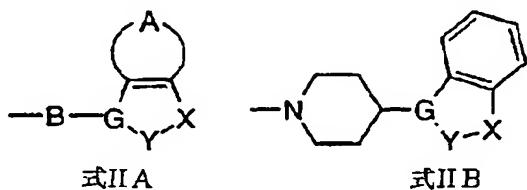
本発明の化合物は、哺乳動物における各種ホルモンおよび栄養因子の分泌を阻害する効果を有し得る。該化合物を用いて、先端肥大症；癌様腫、V I P 產生腫瘍、膵島細胞腫およびグルカゴン產生腫瘍などの内分泌性腫瘍；あるいは糖尿病ならびに網膜症、神経症および腎症などの糖尿病関連の病気などの障害の治療において、G H、インシュリン、グルカゴンおよびプロラクチンなどのある種の内分泌を抑制することができる。さらに、該化合物を用いて、肺炎、瘦孔、出血性

潰瘍およびAIDS

やコレラなどの疾患に関連する下痢などの障害の治療のために、膵臓、胃および小腸での外分泌を抑制することもできる。本発明の化合物を投与することで治療可能な IGF-1などの栄養因子（ならびに、一部の内分泌因子）の自己分泌またはパラクリン分泌が関与する障害には、乳癌、前立腺癌および肺癌（小細胞性および非小細胞性の両方の類上皮腫）ならびに肝癌、神経芽細胞腫、結腸および膵臓の腺癌（導管型）、軟骨肉腫および黒色腫、ならびに血管形成術後の人血管関連のアテローム性動脈硬化および再狭窄などがある。

本発明の化合物はさらに、神経性炎症の仲介物質(例：サブスタンスPまたはタキキニン類)を抑制する上でも有用であり、慢性関節リウマチ；乾癬；日焼け、湿疹その他の搔痒発生源に関連するような局所炎症；ならびに喘息を含むアレルギーの治療において有用であると考えられる。本発明の化合物はさらに、中枢神経系における神経調節物質として機能することもでき、アルツハイマー病および他の形態の痴呆、疼痛(脊髄鎮痛薬として)および頭痛の治療において有用な利用分野を有する。さらに、肝硬変および食道静脈瘤などの血行不良が関与する障害において、本発明の化合物は細胞保護を行うことができる。

本発明の式 I の化合物の製造は、順次または集中的な合成経路で行うことができる。わかりやすくするため、B が 4-ピペリジニルであり、A が未置換の融合ベンゾ環である式 I の特殊な場合（式 IIA）を、ここでは示してある。異なった芳香環もしくは非芳香環と融合した、ないしはそれらの環に別の置換基を有する化合物は、本明細書に示した方法を当業界で公知の手順で変更することにより、容易に製造することができる。式 I の化合物の製造を詳細に説明する合成を、以下の反応図式で示す。



「標準的ペプチドカップリング反応条件」という表現が本明細書では繰り返し出てくるが、それは、HOB Tなどの触媒存在下で、塩化メチレンなどの不活性溶媒中、EDC、DCCおよびBOPなどの酸活性化剤を用いて、カルボン酸とアミンとをカップリングさせることを意味するものである。「混合尿素形成」という表現は、ホスゲンまたはCDI、DSCもしくはクロロギ酸p-ニトロフェニルなどのホスゲン相当物を用いる

ことで、2種類の異なるアミンを変換して、その混合尿素を形成することを指す。その反応には、塩化メチレン、THFおよびDMFまたはそれらの混合液などの不活性溶媒中、NMM、TEAもしくはDEAなどの塩基存在下で、ホスゲンまたは相当物とアミンとを反応させ、次に第2のアミンとNMM、TEAもしくはDEAなどの塩基を加えるという段階が関与する。アミン類およびカルボン酸類に保護基を使用して、所望の反応を促進し、望ましくない反応を低減することは、よく知られている。存在し得る保護基を外すのに必要な条件は、グリーンらの著作に記載されている (Greene, T., and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)。

CbzおよびBOCが広く使用されているが、それらの脱離条件は当業者には公知である。例えばCbz基の脱離は、エタノールなどのプロトン溶媒中、パラジウム-活性炭などの貴金属もしくはその酸化物存在下での接触水素化等の多くの方法によって行うことができる。他の反応性官能基が存在するために接触水素化が禁忌である場合、Cbz基の脱離は、臭化水素の酢酸溶液による処理あるいはTFAおよびジメチルスルフィドの混合物による処理によって

行うこともできる。BOC保護基の脱離は、塩化メチレン、メタノールまたは酢酸エチルなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、塩酸または塩化水素ガスなどの強酸によって行うことができる。

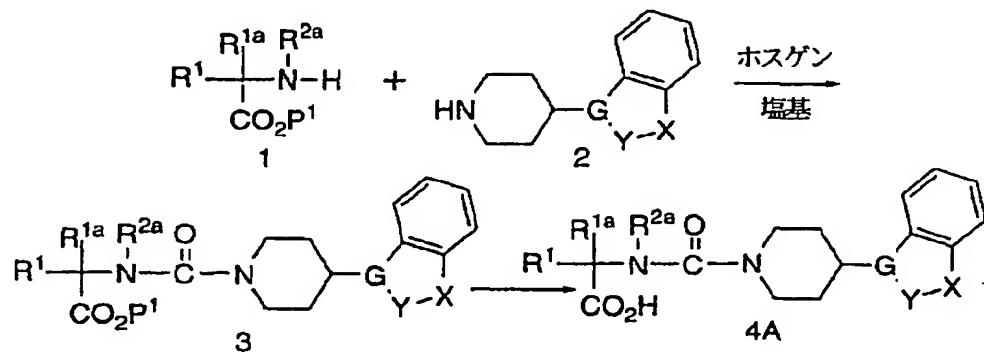
式1の化合物の合成で必要な保護アミノ酸誘導体は、多くの場合市販されており、その保護基 (P¹) は例えば、メチル基、アリル基またはベンジル基である。他の保護アミノ酸は、文献的方法 (Williams, R.M., Synthesis of Optically

Active α -Amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989) によって製造することができる。式 2 のピペリジン類の多くが、市販されているか文献で公知であり、他のものは、類縁の化合物について前述した文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を、以下の図式に示してある。精製手順には、結晶化、順相もしくは逆相のクロマトグラフィーなどがある。

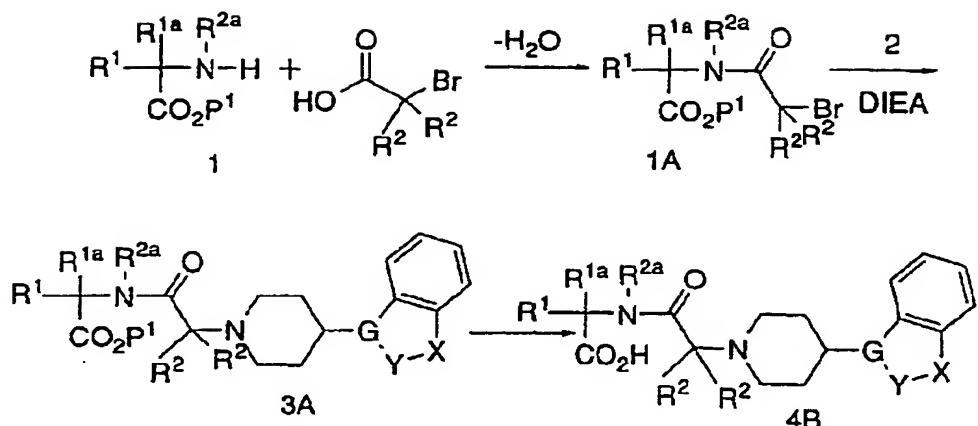
本発明の化合物は、容易に入手可能な原料、試薬および従来の合成手順を用いて、以下の図式もしくはその変法に従って、容易に製造することができる。これらの反応において、当業者には公知であるものを使用することが可能であるが、それについてはあまり詳細には言及しない。別段の断りがない限り、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 G 、 Y 、 X 、 Z^1 、 Z^2 、 W 、 Q 、 E 、

B などについての定義は、上記で説明した通りである。

図式 1

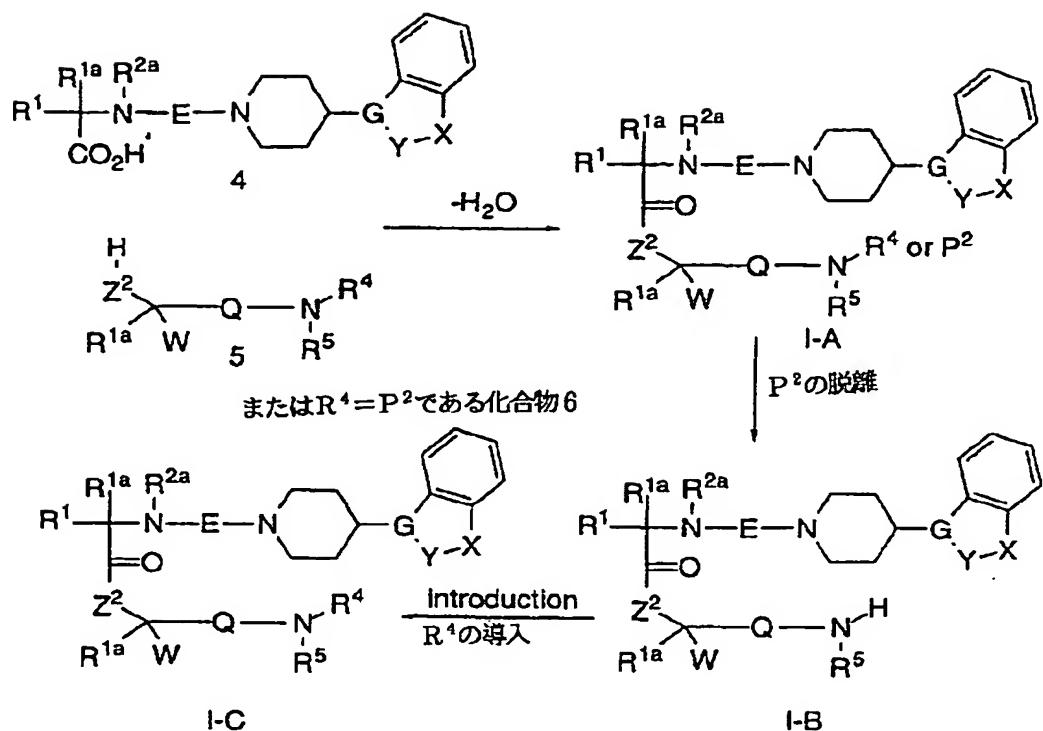


式 4 A の中間体は、図式 1 に示した方法に従って合成することができる。保護アミノ酸 1 と式 2 のピペリジンとの間の混合尿素形成は、ホスゲンまたは CDI 、 DSC もしくはクロロキ酸 p -ニトロフェニルなどのホスゲン相当物を用いて、通常の尿素形成反応下で簡便に行われる。P¹ 保護基の脱離は、ほとんどのエステルについてケン化により、あるいは P¹ がベンジルの場合には接触水素化によって、あるいは P¹ がアリルの場合にはパラジウム (0) に基づく均一触媒反応によって行うことができる。中間体 4 A は、図式 2 に示したように、式 1 の分子の残りの部分が変わったソマトスタチン作剤薬合成用の共通の中間体として使用することができる。

図式 1 A

式4Bのアミド中間体の製造は、図式1Aに示した方法に従って行うことができる。保護アミノ酸1と2-ブロモ酢酸などの2-ハロ酸との標準的なペプチドカップリング反応により中間体1Aを得て、それを式2のアミンと反応させると、DIEAなどの非求核性塩基の存在下で、3Aの化合物が得られる。P1保護基は、前述の方法に従って脱離させることができる。

図式 2

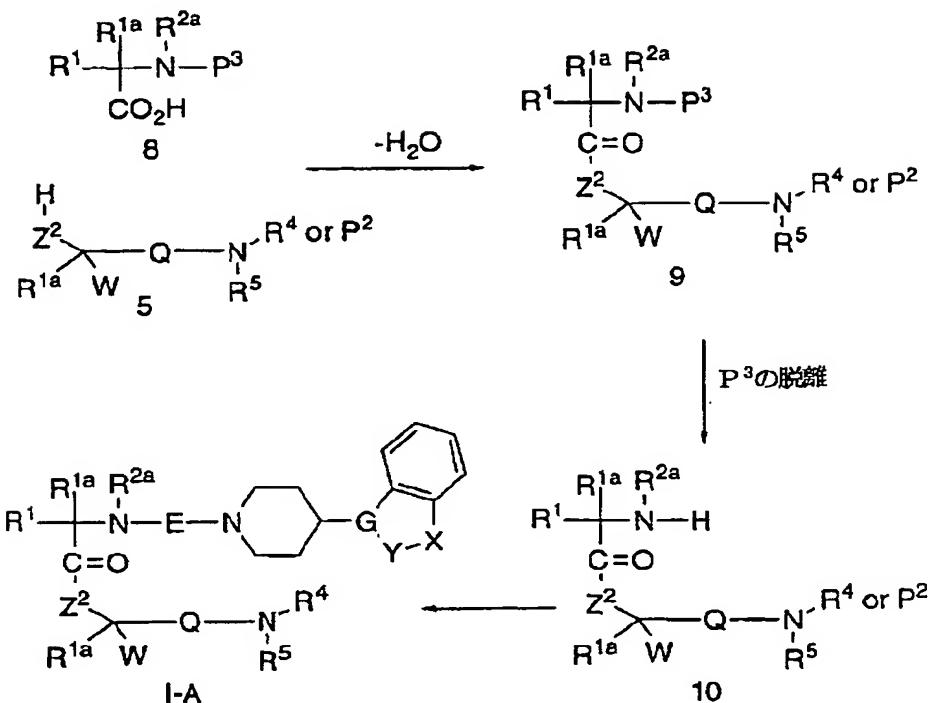


式4の中間体を、Z²が酸素または置換窒素である式5の中間体（またはR¹がP²である式6の中間体）にカップリングさせて、標準的なエステルもしくはペチドカップリング反応条件下で、式I-Aの化合物を得ることができる。P²は、BOC、Cbzなどのアミン保護基である。式5の選択的保護ジアミン類またはアミノアルコール類の多くは、市販されているかあるいは文献で公知であり、他のものは、類縁化合物について記載

された文献的方法に従って製造することができる。それらの方法の一部を以下の図式に示してある。さらに、R¹またはR⁵が水素である場合、P²が上記で定義の保護基である保護アミノ酸6をカップリング反応に用いる。I-AにおけるP²を脱離させてI-Bを与える反応は、上記のようにして行うことができる。次に、上記で定義のR¹を、当業界で公知の手順に従って導入して、一般式I-Cの化合物を得ることもできる。例えば、R¹が置換アルキル基である場合、エポキシドの還元的アミノ化または開環により、あるいはアルキルハライドによるアルキル化によって、それを導入することができる。R¹がアミジノ基である場合

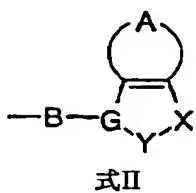
、硝酸1-アミジノ-3,5-ジメチルピラゾール (Methods Enzymol., 25b, 558, 1972)などの試薬によってそれを導入することができる。

図式3



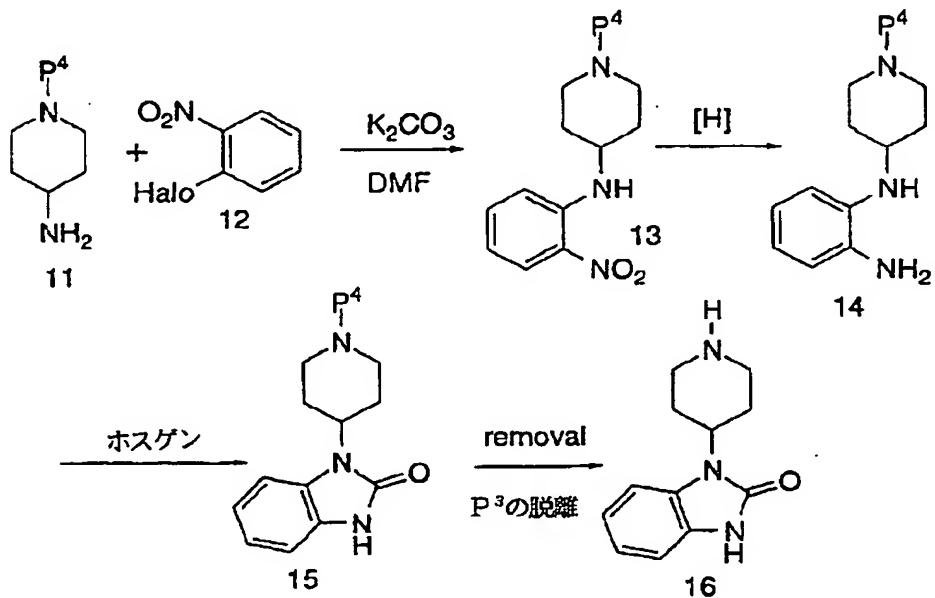
別法として、化合物5を原料として式Iの化合物を製造することができる。P³が例えばBOC、Cbz、Fmocなどである保護アミノ酸誘導体8は、多くの場合市販されている。N-保護アミノ酸8を、Z²が酸素または置換窒素である式5の中間体にカップリングさせて、標準的なエステルもしくはペプチドカップリング反応条件下で、式9の化合物を得ることができる。式8における保護基は、P²の脱離を起こすことなく、それを脱

離させることができるという基準で選択する。P²保護基を脱離させて化合物10を得る場合、図式1および図式IAに記載の手順に従って、その化合物を式I-Aの化合物にさらに変換することができる。化合物I-AをさらにI-BおよびI-Cに変える手順は、図式2に示してある。



本発明の範囲に含まれる式IIの化合物の製造は、当業界で公知の方法によつて行うことができる。未置換融合ベンゾ環として示したAを有するピペリジン類について、以下の図式にそのような方法を示してある。本明細書で定義している他の環状化合物または環に異なる置換を有する化合物あるいはその両方の製造に、類似の方法を用いることができる。わかりやすくするために、以下の図式でのベンゾ環は、未置換として描いてある。ベンゾ環上に別の置換基を有する化合物は、当業界で公知の手順により本明細書に記載の方法に若干の変更を加えることで、容易に製造することができる。

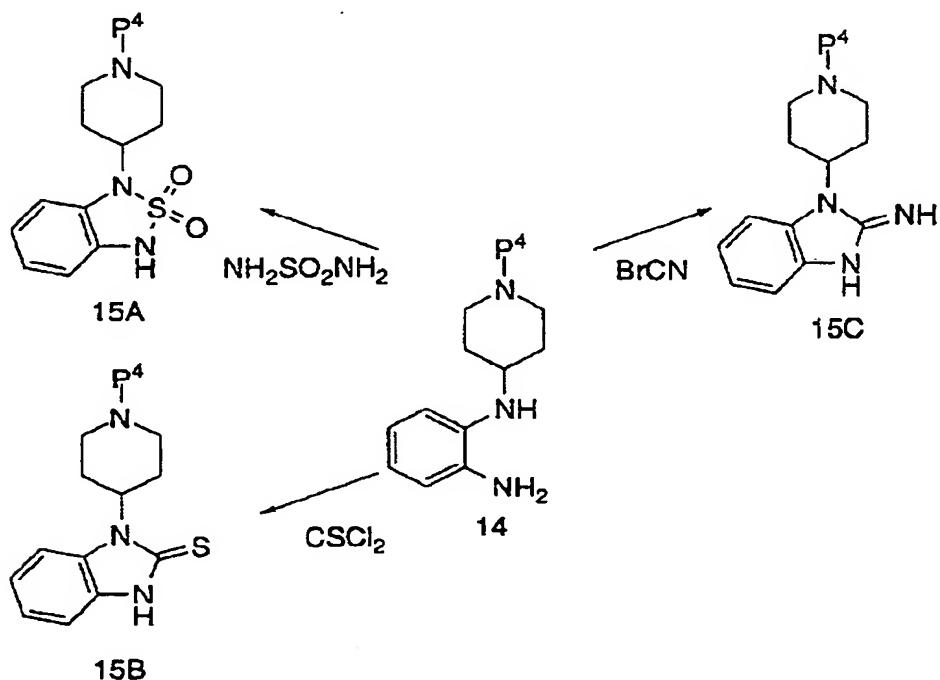
図式4



置換のないピペリジニルベンズイミダゾリノン16は市販品である。ベンゼン環に置換基を有する誘導体は、文献記載の方法 (J. Med. Chem., 30, 814-819 (1987) および米国特許 3 91 0 930 号; 引用によって本明細書に含まれるものとする) に従って、図式4に示した方法により製造される。P⁴は、ベンジル、メチ

ル、B O C、C b z、エチルオキシカルボニルなどの保護基である。そこで、P'がC(O)OEtである市販の4-アミノピペリジン11と置換o-ハロニトロベンゼン12との縮合によって、ニトロ化合物13が得られる。ニトロ基のアミンへの還元は、エタノールなどのプロトン性溶媒中、ラネーNi、パラジウム炭素もしくは白金-炭素などの触媒による接触水素化によって行うことができる。閉環は、塩基の存在下、ホスゲンまたはDSC、CDIなどのホスゲン相当物によって行うことができる。保護基P'の脱離は、C(O)OEtの場合にはアルカリ加水分解によって、あるいはグリーンらの著作(Greene, T., and Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1991)に記載のような標準的脱保護条件によって行うことができる。

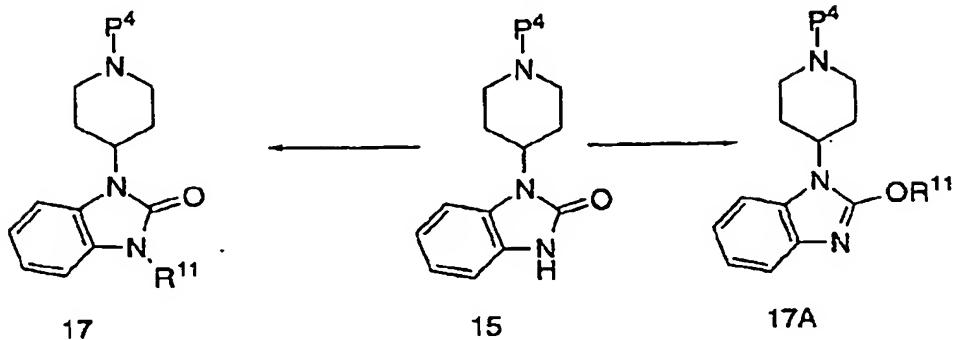
図式5



同様に、式Iの化合物でYで定義される他の基は、図式5に示した反応に従つて製造することができる。そこで、環状スルファミド15Aは、ジアミン14とスルファミドとを反応させることで製造することができる。塩基存在下にジアミ

ン14とチオホスゲンもしくはその相当物とを反応させることで、チオ尿素15Bが得られ、臭化シアンと反応させることで、化合物15Cが得られる。保護基P'は、前述の方法に従って脱離することができる。

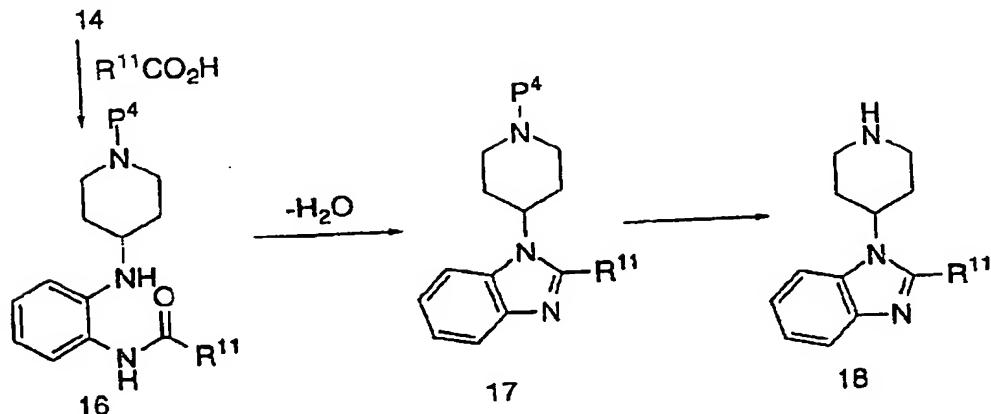
図式6



ピペリジンの窒素を適切な保護基P'で保護して、アルキル化、アシリル化等を行うことで、ベンズイミダゾロン類を修飾して、置換基R¹¹を導入することができる。同様に、化合物15A～Cおよび14Dを、式IのXおよびYによって定義されたように修飾することができる。保護基P'は、該保護基の脱離の際に

R¹¹の脱離や変化が起こらないように選択する。

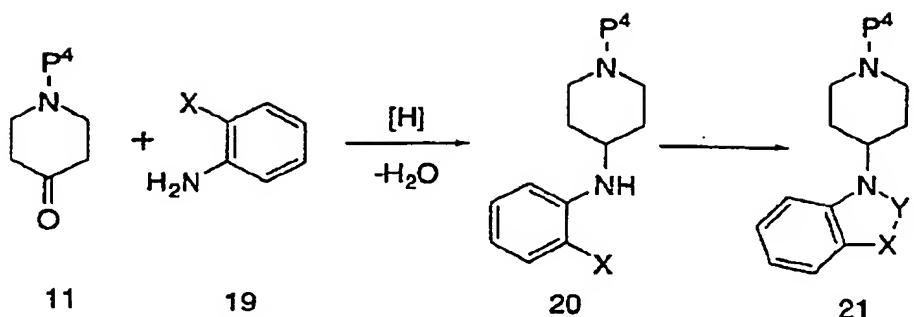
図式7



R¹¹が環に直接結合している場合、そのような化合物は図式7に従って製造することができる。化合物14をカルボン酸または相当物とカップリングさせ、次に脱水条件下で閉環することで、化合物17が得られる。P'保護基を脱離させ

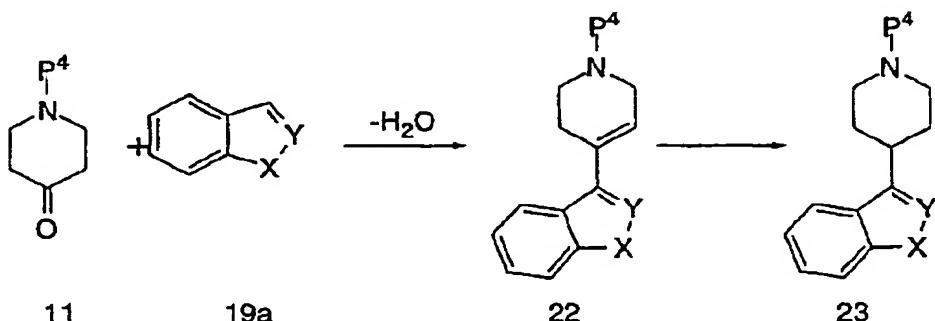
ることで、化合物 18 が得られる。

図式 8



別法として、X が -O H) - N H₂、- N R¹¹ H、- S H、- C H₂ O H、- C H₂ N H₂、- C H₂ N R¹¹ H、- C H₂ S H 等であるオルト置換アニリン化合物 19 を、保護 4-ピペリジノン 11 で還元的にアミノ化して、化合物 20 を得るこができる。前述の化学反応によって、閉環を行うことができる。

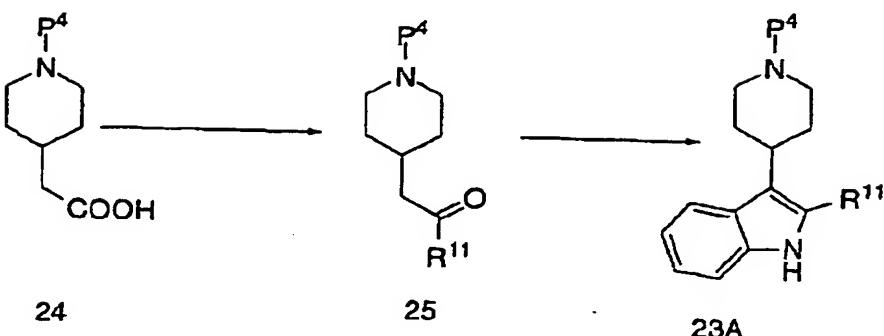
図式 9



別途製造では、X が O、S、N H もしくは N-アルキルであり、Y が C H、C O H、C O R¹¹、C H もしくは N である 19a などの電子豊富芳香族化合物と保護 4-ピペリジノン 11 との酸触媒カップリング反応が関与する。この方法によつて得られる 4-置換テトラヒドロピリジン 22 は、図式 1～8 に詳細に記載した化学反応を利用することで、本発明の化合物に変換することができる。メタノール等のプロトン性溶媒中、白金もしくはパラジウム触媒を使用して、4-置換テトラヒドロピリ

ジン 22 を水素化して、式 23 のピペリジンを得ることができ、それをさらに変換して、式 I の本発明の化合物を得ることができる。

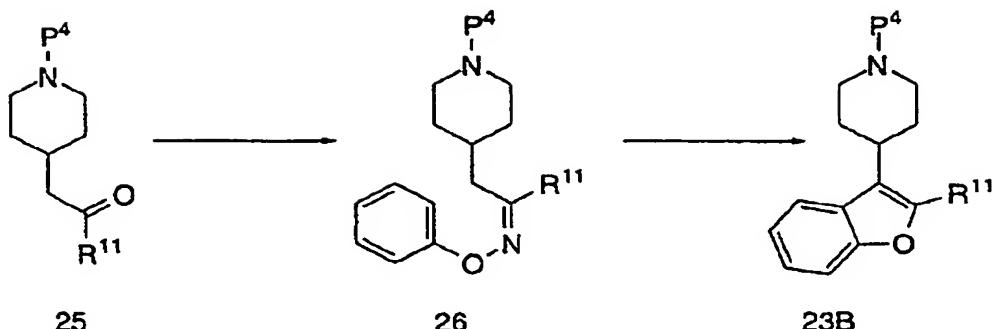
図式10



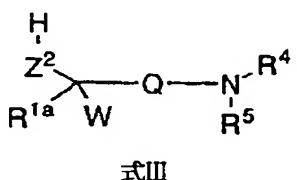
$X = NH$ であり、 $Y = CR^{11}$ であり、 R^{11} が H もしくはアルキルである化合物 23 の具体的なインドール体は、ケトンもしくはアルデヒドおよび芳香族ヒドラジンを原料とするフィッシャーのインドール合成法 (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 563 (1981); J. Chem. Soc., 3175 (1957)) を用いて製造することができる。具体的には、式 23 A のピペリジンは、図式 10 に示した方法に従って、保護ピペリジン酢酸化合物 24 から製造することができる。公知のカルボン酸 24 の相当するアルデヒドもしくはケトンへの変換は、当業界で公知の各種条件によって行うことができる。例えば、ベンゼンもしくは四塩化炭素など

の不活性溶媒中、オキサリルクロライドもしくは塩化チオニルなどで 24 を処理することで、相当する酸塩化物を得て、それをローゼムント (Rosemund) 還元によってアルデヒド 25 ($R^{11} = H$) に変換する。その変換は、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンアミドを、グリニヤール試薬と反応させてケトンを得るか、LAH と反応させてアルデヒドを得るビエンレブ (Wienreb) 法によっても行うことができる。ほとんどのヒドラジン類が、市販品であるか文献的に公知であり、それに従って製造することができる。フィッシャーのインドール合成条件下で、ケトン 25 とヒドラジンとを縮合させることにより、インドール化合物 23 A が得られる。保護基 P' を標準的な方法によって脱離させ、図式 1 ~ 8 に示した化学反応によって本発明の化合物に変換することができる。

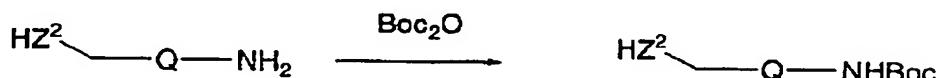
図式11



o -アリールオキシムから式 23B のベンゾフランを得る類似の合成を、図式 12 に示したような 25 から 26 への変換によって例示してある (Tetrahedron Lett., 2867 (1967) 参照)。



多くの場合、本発明の範囲に含まれる式 I-III の化合物または該化合物のモノ保護体は、市販されているか当業界では公知である。Z²が NH もしくは O であり、R^{1α}、W、R¹および R⁵が H であり、Q が -(CH₂)_x-V-(CH₂)_y- (x および y は 1 ~ 7) である最も簡単な場合、該式はジアミンを表し、その一部は市販されている。モノ Boc 保護アミンは、過剰のジアミンと Boc₂O をメタノール中で反応させることで製造することができ、Boc 保護アミノアルコールは、アミノアルコールと Boc₂O を反応させることで製造することができる。

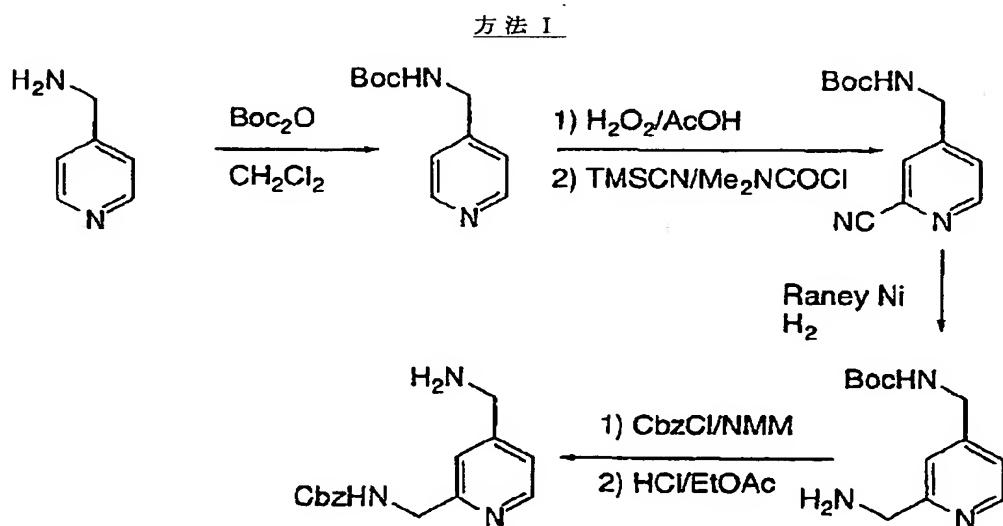


上記の手順は、R^{1α} および W が前記で定義した基である式

I-III の化合物にも応用することができる。

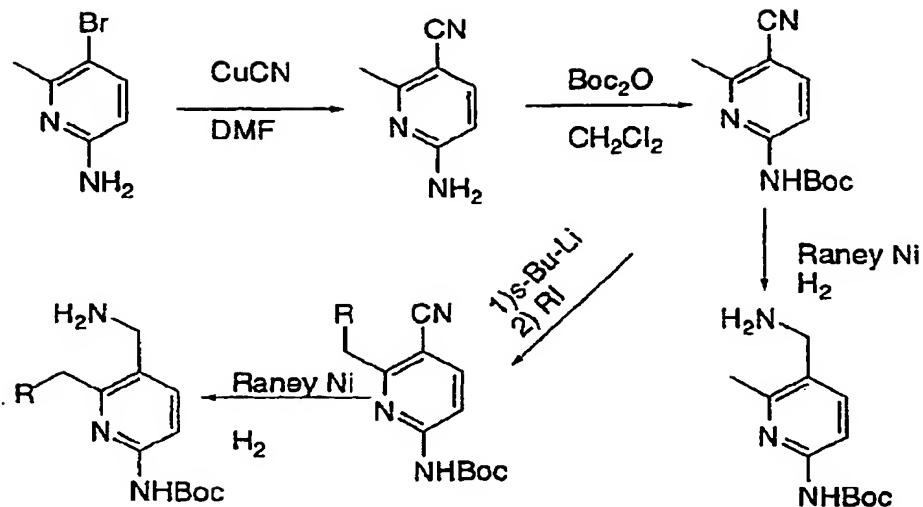
式 I-III の化合物の製造には、以下の合成経路を用いることができる。方法 I (中間体 1 で例示) を用い、標準的手順により 4-アミノメチルピリジンを Boc

c 保護誘導体に変換する。ピリジン環の2位でのニトリル基の導入は、シューマンの方法によって行うことができる(Shuman et al., J.Org.Chem., 55, 738-741, 1990)。ニトリルのアミンへの還元は多くの方法で行うことができるが、ここでは、高温・高圧でのラネーNi還元による2-アミノメチル-4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-1-ピリジンの製造を示している。遊離アミンをCbzで保護してからBocを脱離させることで、保護パターンを逆にすることができる。2-アミノメチルピリジンの部分構造を有する化合物はいずれも、この方法で製造することができる。

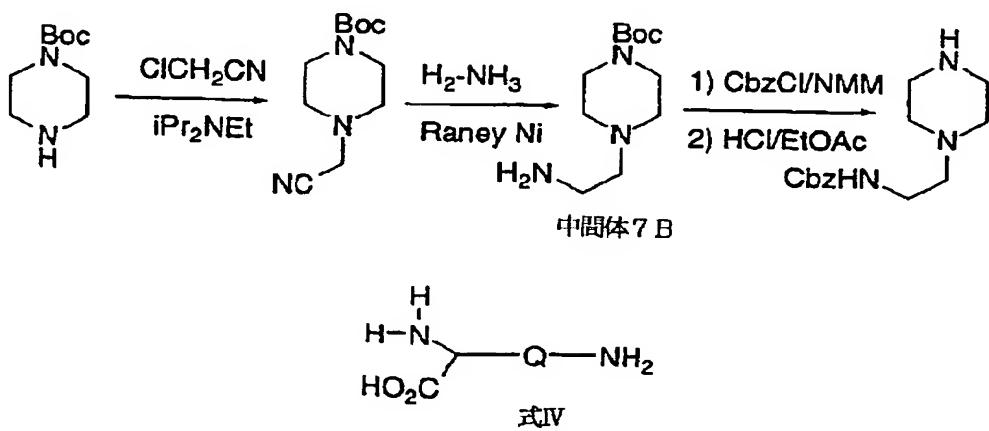


方法 II (中間体2で例示) を用いて、方法 I では容易には製造できない一連のピリジン類を製造することができる。還流DMF中CuCNを用いて、プロモピリジン化合物をシアノピリジンに変換することができる。この時点で、アミノ基はBoc誘導体として保護することができる。シアノ基を還元することで、所望のアミノメチルピリジンが得られる。中間体のシアニドを修飾して、異なる置換基を与えることができる。

方法 II



中間体 7B で例示したように、ニトリルを介して、1-(2-アミノエチル)-4-t-ブチルオキシカルボニルピペラジンなどのピペラジンを組み込んだ化合物を製造することができる。1級アミンのCbz保護により、保護パターンを逆にすることができる。

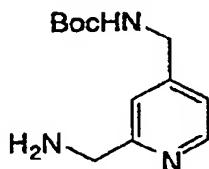


式 I V の化合物はアミノ酸を表し、一部は市販されている。アミノ酸を修飾して、本願の範囲で定義される化合物を得ることができる。例えば、適切に保護された 2 個のアミノ基により、アルントーアイスター (Arndt-Eistert) 反応によって、カルボン酸を次の高次相同体に変換したり、あるいはアミドまたはエステルなどの相同酸の誘導体とすることができます。その酸はさらに、定義した通りの各種アミンによって、アミドに変換することもできる。酸をアルコールまで還元し、それをアルキル化によってエーテルに変換するか、あるいは当業者に公知

の方法で還元することができる。

本発明の好ましい化合物は、以下の実施例に具体的に記載した化合物のいずれかまたは全てである。しかしながら、これらの化合物は、本発明と見なされる唯一の属を構成していると解釈すべきものではなく、該化合物またはその部分の組み合わせ自体は、一つの属を構成できるものである。以下、実施例によって本発明の化合物の製造についての詳細を説明する。以下の製造手順の条件および工程に公知の変更を加えることで、これらの化合物を製造できることは、当業者であれば容易に理解できよう。別段の断りがない限り、温度は全て℃単位である。

中間体 1



段階A：4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-ピリジンN-オキサイド

4-アミノメチルピリジン（12.48 g、0.115 mol）の塩化メチレン（200 mL）溶液を室温で攪拌しながら、それにBoc₂O（26.5 g、1.05当量）の塩化メチレン（100 mL）溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、溶媒留去して、4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-ピリジンを定量的収率で得た。残留物を酢酸（30 mL）および過酸化水素（30%、13 mL）に溶かし、得られた溶液を室温で1週間攪拌した。反応混合物の溶媒留去を行い、3N HClと塩化メチレンの間で分配した。無機層を塩化メチレンで5回抽出し、抽出液を合わせ、少量の重碳酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機溶液を脱水し、溶媒留去し、5~10%メタノール/塩化メチレンによって精製して、N-オキサイド（4.33 g）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.23 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H)

、 1 . 4 4 (s , 9 H)

C I - M S : C₁₁H₁₆N₂O₂

計算値 : 224

実測値 : 225 (M + H)

段階 B : 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 2 - シアノ - ピリジン

前段階からの中間体 (4. 33 g, 19. 3 mmol) およびシアノ化トリメチルシリル (3. 35 mL, 1. 3 当量) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を攪拌しながら、それに室温で、ジメチルカルバミルクロライド (2. 3 mL, 1. 3 当量) の塩化メチレン (10 mL) 溶液を加えた。反応混合物を 1 日間攪拌した後、10%炭酸カリウム溶液 20 mL を非常にゆっくり加えた。有機層を分液し、水層を塩化メチレンで 2 回洗浄した。合わせた有機抽出液を脱水し、溶離液を 60%酢酸エチル / ヘキサンとするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た (2. 37 g)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ . 65 (d, J =

= 5 Hz, 1 H) , 7. 61 (d, J = 1 Hz, 1 H) , 7. 42 (dd, J = 1, 5 Hz, 1 H) , 5. 10 (brs, 1 H) , 4. 37 (d, J = 6 Hz, 2 H) , 1. 47 (s, 9 H)

C I - M S : C₁₂H₁₆N₂O₂

計算値 : 233

実測値 : 234 (M + H)

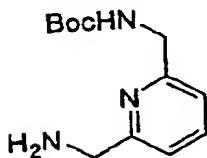
段階 C : 2 - アミノメチル - 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - ピリジン

水素圧 1000 psi 下の前段階からの中間体 (1. 37 g) およびラネ - Ni (1 g) のアンモニア飽和エタノール (20 mL) 溶液を 80°C で 8 時間攪拌した。触媒を濾去し、溶液を溶媒留去して、所望の化合物を非常に粘稠な油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ . 40 (d, 3 Hz, 1 H) , 7

. 3.3 (s, 1 H) , 7.20 (d, J = 3 Hz, 1 H) , 4.27 (s, 2 H)
) , 3.88 (s, 2 H) , 1.45 (s, 9 H)

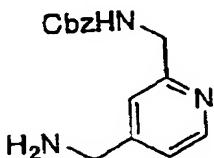
中間体 1 A



同様にして、2-アミノメチルピリジンから製造した。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.74 (dd, J = 7, 8.0, 7.70 Hz, 1 H) , 7.26 (d, J = 7, 8.8 Hz, 1 H) , 7.22 (d, J = 3 Hz, 1 H) , 4.33 (s, 2 H) , 3.91 (s, 2 H) , 1.46 ~ 1.40 (m, 9 H)

中間体 1 B



段階 A : 4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - ピリジン

4 - (t - ブチルオキシカルボニルアミノメチル) - 2 - アミノメチル - ピリジン (600 mg, 2.53 mmol) , NMM (341 mL, 3.03 mmol) , 4 - DMAP (920 mg, 0.16 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (433 mL, 3.30 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を塩化メチレン (50 mL) で希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層

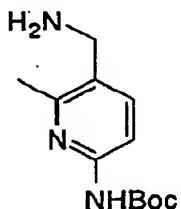
を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して、油状物を得た。粗生成物を、70%酢酸エチル / ヘキサンを溶離液とするMPLCによって精製して、標題化合物 844 mg を得た (100%)。

¹H NMR (CDCl₃,) δ = 1.45 (s, 3H), 4.25 (br, 2H), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.28 (br, 1H), 6.10 (br, 1H), 7.05 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

段階B：4-アミノメチル-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-ピリジン

4-(t-ブチルオキシカルボニルアミノメチル)-2-アミノメチルピリジン (160 mg, 0.43 mmol) をTFA (10 mL) に溶かし、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗生成物 163 mg を回収し、それ以上精製せずに次の段階の反応に使用した。

中間体2



段階A：2-アミノ-5-シアノ-6-メチルピリジン

6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (20 g, 0.107 mol) およびシアノ化銅 (I) (11.0 g, 0.123 mol) のDMF (25 mL) 中混合物を4時間加熱攪拌した。DMFを減圧下に留去し、残留物を酢酸エチルと10%シアノ化ナトリウム溶液との間で分配した。有機層を10%シアノ化ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、減圧下に溶媒留去して、褐色固体を得た。それをごく少量の酢酸エチルに溶かし、ヘキサンを加えることで生成物を沈殿させた。混合物を濾過して、標題化合物を褐色粉末として得た (12 g, 85%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H)

段階 B : 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジンン

2 - アミノ - 5 - シアノ - 6 - メチルピリジン (8. 0 g, 60 mmol)、
 (Boc)₂O (19. 64 g, 90 mmol)、4 - メチルモルホリン (6.
 60 mL, 60 mmol) および DMAP (1. 10 g, 9. 0 mmol) の塩
 化メチレンおよび THF (各 75 mL で 150 mL) 中混合物を終夜攪拌した。
 溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) に取った。混合物を
 1. 5 N HCl およびブライン、飽和 NaHCO₃、および次にブラインで洗
 淨した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して、
 油状物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 から 15 %
 酢酸エチル / ヘキサンの勾配溶離) によって精製して、標題化合物 (13. 52
 g, 97 %) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1. 52 (s, 9 H)、2. 62 (s, 3 H)、
 7. 46 (br s, 1 H)、7. 80 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H)、7. 88
 (d, J = 8. 8 Hz, 1 H)

FAB-MS : C₁₂H₁₆N₃O₂

計算値 : 233

実測値 : 234

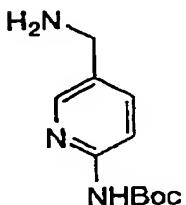
段階 C : 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 5 - メチルアミノ - 6 - メチル -
 ピリジン

2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 5 - シアノ - 6 - メチル - ピリジン (7.
 88 g, 33. 80 mmol) およびラネーニッケル (6. 30 g) のアンモ
 ニア飽和エタノール (100 mL) 中混合物を 1000 psi にて、80 °C で 1
 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、セライト濾過した。濾液を減
 圧下に溶媒留去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 から 2 %
 NH₄OH / 10 から 20 % メタノール / 90 から 80 % 塩化メチレン) を用いて
 精製して、標題化合物を得た (6. 92 g、収率 86 %)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1. 50 (s, 9 H)、2. 43 (s, 3 H)、

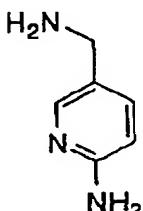
3. 81 (s , 3 H) , 7. 23 (b r s , 1 H) , 7. 57 (d , J = 8. 3 Hz , 1 H) , 7. 70 (d , J = 8. 3 Hz , 1 H)

中間体 2 A



同様に、2-アミノ-5-プロモピリジンから製造した。

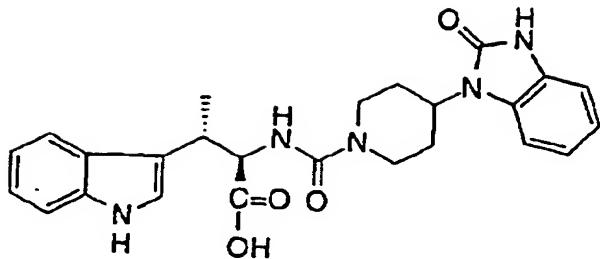
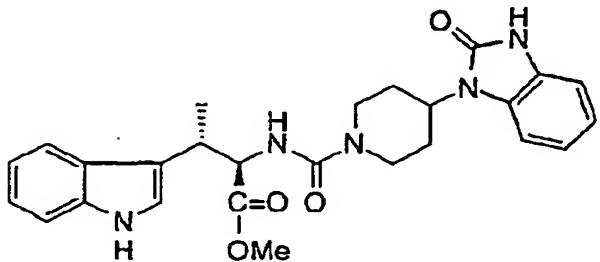
中間体 2 B



6-アミノニコチンアミド (15 g) および L A H (1 M THF 溶液 200 mL, 0.2 mol) の脱水 THF (300) 中混合物を1週間還流させた。反応混合物を冷却して0°Cとし、発泡が止むまで冷水を滴下して反応停止した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに取った。混合物をブラインおよび飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、80% CH₂Cl₂-18% MeOH-2% NH₄OHを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィー精製を行つて、標題化合物を黄色固体として得た (5.53 g, 41%)。

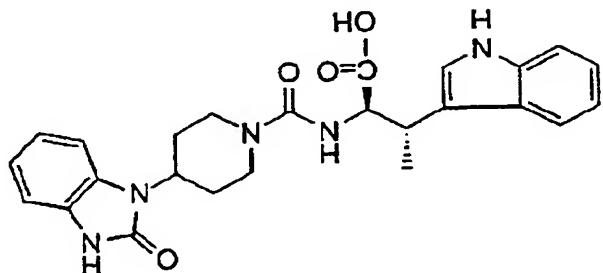
¹H (CD₃OD) d 3.64 (s, 2 H) , 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) , 7.48 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.7 Hz, 1 H) , 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)

中間体 3

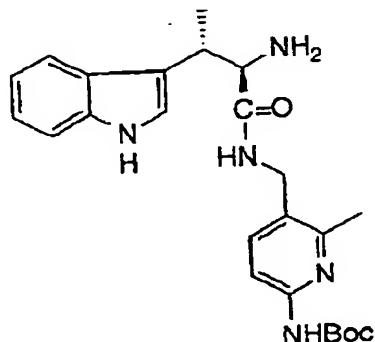
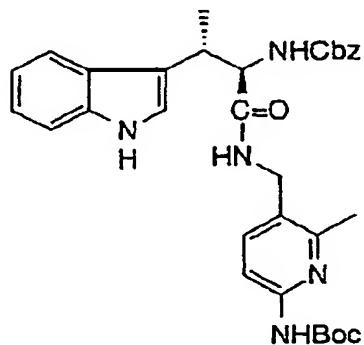
段階 A :

b - メチル - D - トリプトファンメチルエステル (6. 00 g, 25. 9 mmol) を、ジスクシニミジルカーボネート (6. 95 g, 27. 1 mmol) および D I E A (11. 3 mL, 64. 6 mmol) の塩化メチレン中混合物と混合した。反応混合物を 0. 5 時間攪拌後、4 - (2 - ケト - 1 - ベンズイミダゾリニル) - ピペリジン (5. 90 g, 27. 1 mmol) を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N H C l (100 mL) 、飽和 Na H C O₃ 溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) の順で洗浄し、M g S O₄ で脱水

し、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を M P L C (シリカ、5 % メタノール / 酢酸エチル) で精製して、白色固体 7. 55 g を得た。

段階 B :

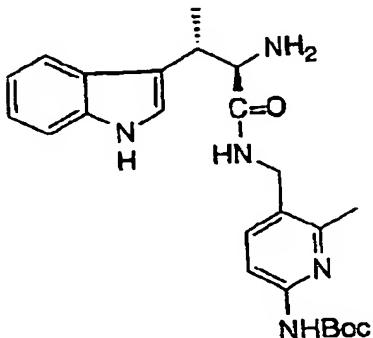
前段階からのカップリング生成物 (7. 55 g, 15. 9 mmol) を T H F (30 mL) に溶かし、L i O H (2. 67 g, 63. 6 mmol) の 1 : 1 E t O H / 水 (60 mL) 溶液で処理し、室温で4時間攪拌した。3 N H C l を加えることで p H を約 2 ~ 3 に調節し、得られた溶液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、M g S O 4 で脱水し、濾過し、濃縮して、白色固体 6. 50 g を得た。

中間体 4段階 A :

冰 / 水浴で 0 ℃まで冷却した N - C b z - b - メチル - トリプトファン (50. 0 m g, 1. 42 mmol) 、H O B t (19. 0 m g, 1. 42 mmol) および中間体 2 (33. 7 m g, 1. 42 mmol) の塩化メチレンおよび D M F (1/2 mL) 中混合物に、E D C (54. 4 m g, 2. 84 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルに溶かした。溶液を 1. 5 N H C l およびブ

ラインならびに飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去して、生成物を黄色油状物として得た。粗生成物を M P L C (80% 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、標題化合物 (583 mg, 72%) を白色粉末として得た。

段階 B :



前段階からの中間体 (553 mg, 0.967 mmol) および 10% Pd-C (55 mg) の THF (20 mL) 中混合物を、水素風船下、室温で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (407 mg, 96%)。その化合物をそれ以上精製せずに用いた。

^1H NMR (CD_3OD 、400 MHz) 7.65 (d, $J = 8.08 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.53 \text{ Hz}$, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.21 \text{ Hz}$, 1 H), 7.10 ~

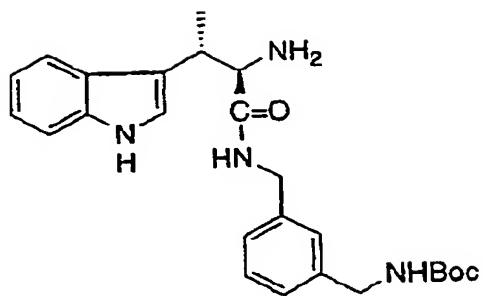
7.01 (m, 4 H), 4.20 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.09 (d, $J = 15.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.63 (d, $J = 6.82 \text{ Hz}$, 1 H), 3.45 (p, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H), 1.36 (d, $J = 7.15 \text{ Hz}$, 3 H)

FAB-MS : $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$

計算値 : 437

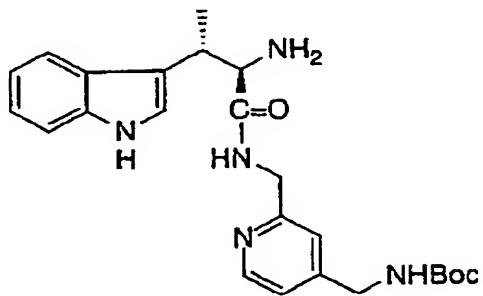
実測値 : 438

中間体 5



モノ- t -ブチルオキシカルボニル-1, 3-キシレンジアミンを用いて、中間体4と同様にして製造した。

中間体 6



中間体1を用いて、中間体4と同様にして製造した。

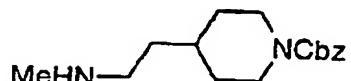
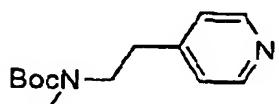
Cbz 中間体：

H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8. 27 (d, J = 5. 0 Hz, 1 H), 7. 97 (s), 7. 64 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 7. 26 ~ 7. 14 (m, 5 H), 7. 11 ~ 6. 97 (m, 4 H), 6. 78 (s, 1 H), 5. 07 (d, 1 H), 5. 05 (d, 1 H), 4. 50 (d, J = 8. 26 Hz, 1 H), 4. 24 (d, 1 H), 4. 19 (d, 1 H), 4. 09 (d, 1 H), 4. 05 (d, 1 H), 3. 60 (p, 1 H), 1. 44 (s, 9 H), 1. 40 (d, J = 7. 14 Hz, 3 H)

標題化合物

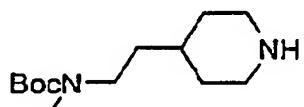
H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 8. 33 (d, J = 5. 22 Hz, 1 H), 7. 97 (s), 7. 685 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 7. 22 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 7. 11 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 6. 97 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 6. 78 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 5. 07 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 5. 05 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 4. 50 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 4. 24 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 4. 19 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 4. 09 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 4. 05 (d, J = 8. 0 Hz, 1 H), 3. 60 (p, J = 8. 0 Hz, 1 H), 1. 44 (s, 9 H), 1. 40 (d, J = 7. 14 Hz, 3 H)

H)、7.33 (d, 8.0 Hz, 1H)、7.16~7.00 (m, 5H)、
4.45 (d, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.17 (s, 2H)、3.76 (d, J = 5.55 Hz, 1H)、3.60 (p, 1H)、1.43 (s, 9H)、1.35 (d, J = 7.14 Hz, 3H)

中間体7段階A:

4-[2-(メチルアミノ)エチル]ピリジン (10.0 g, 73.4 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を 0°C で攪拌しながら、それに Boc₂O (16.0 g, 73.4 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒留去し、溶離液を 1% メタノール／酢酸エチルとする MPLC によって精製して、Boc 化合物 (16.00 g、収率 92%) を油状

物として得た。

段階B:

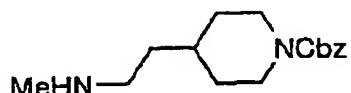
前段階からの中間体 (4.54 g, 19.2 mmol) および酸化白金 (IV) (450 mg) の酢酸 (20 mL) 中混合物を、水素風船下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧下に溶媒留去して残留物を得て、それを飽和 NaHCO₃ 溶液と塩化メチレンの間で分配した。水層を塩化メチレンで 3 回抽出し、抽出液を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、生成物を定量的収率で得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.19 (s, 2H), 3.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.53 (t, J 1, J 2 = 12 Hz), 2.45 (s, 2H), 1.66 (d, J = 12, 4 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (m, 3H), 1.11 (m, 2H)
ESI-MS : C₁₃H₂₆N₂O₂

計算値 : 242

実測値 : 243 (M + 1)

段階 C :



上記生成物 (0.75 g, 3.1 mmol) およびトリエチルアミン (410 mL, 3.73 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 中混合物を 0°C とし、それにクロロギ酸ベンジル (488 mL, 3.42 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液、1 N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を定量的収率で得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.70 (br s, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)

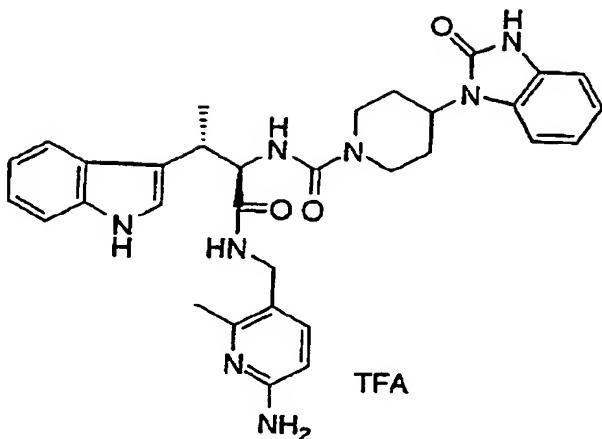
粗生成物を 0°C で酢酸エチルに溶かし、HCl (ガス) をその溶液に 2 分間吹き込んだ。その溶液を溶媒留去して、白色固体を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.43 (br s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.08 (br s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.07 (br s, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)

E S I - M S : C₁₆H₂₄N₂O₂

計算値 : 276

実測値 : 277 (M + 1)

実施例 1段階 A :

中間体3 (276 mg, 0.60 mmol)、中間体2 (147 mg, 0.62 mmol)、HOBt (81 mg, 0.6 mmol) の塩化メチレン中混合物に、EDC (173 mg, 0.9 mmol)

を0℃で少量ずつ加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、塩化メチレンで希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、溶離液を5%メタノール／酢酸エチルとするフラッシュカラムクロマトグラフィー精製を行った。溶媒を減圧下で留去して、Boc中間体を白色泡状固体として得た (328 mg, 80%)。

FAB-MS : C₃₇H₆₂N₂O₆

計算値 : 680

実測値 : 681

段階 B :

前段階からの中間体 (260 mg, 0.38 mmol) をTFA (10 mL)

に溶かし、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去することで、標題生成物を明褐色固体として得た(262mg、99%)。

¹H NMR(CDC1₃、400MHz) δ 8.05(m, 1H)、7.50(d, J=8Hz, 1H)、7.30(d, J=8Hz, 1H)、7.2~7.0(m, 7H)、6.92(t, J=7.2Hz, 1H)、6.45(d, J=8.8Hz),

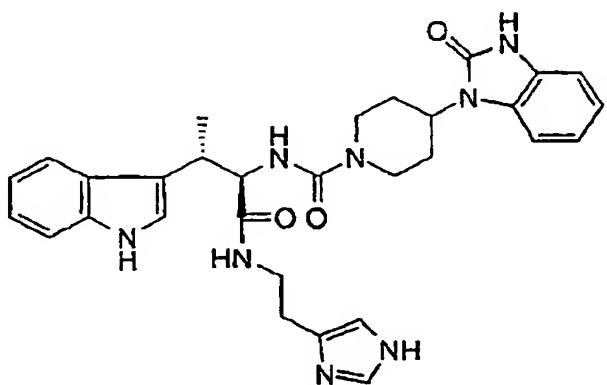
4.42(m, 1H)、4.15(d, J=10.4Hz, 1H)、4.32~4.20(m, 2H)、4.05(dd, J=14.0Hz, 6.4Hz, 1H)、3.73(dd, J=14.0Hz, J=1.6Hz, 1H)、3.52~3.40(m, 1H)、3.48~2.93(m, 2H)、2.45~2.25(m, 2H)、2.07(s, 3H)、1.80(d, J=12.4Hz, 2H)、1.45(d, J=6.9Hz, 3H)

FAB-MS: C₃₂H₃₆N₈O₃

計算値: 580

実測値: 581

実施例2



ヒスタミン・2塩酸塩(104mg、0.567mmol)、HOBt(77mg、0.57mmol)およびDIEA(200

mL、1.13mmol)のDCM/DMF(1:1、7mL)溶液を冷却して

0°Cとし、それに中間体3 (131mg, 0.283mmol) を混合し、EDC (108mg, 0.567mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物をDCM (50mL) および1N HCl (50mL) で希釈した。有機層を分液し、飽和NaHCO₃溶液 (40mL) とブライン (40mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。後処理中、不溶性の粘稠油状物が沈殿した。それをメタノールに溶かし、DCMの濃縮から得られた粗生成物と合わせた。分取TLC (シリカ、1.8%NH₃溶液 - 30%, 18.2%メタノール, 80%DCM) によって精製して、純粋な生成物51.1mgを得た。

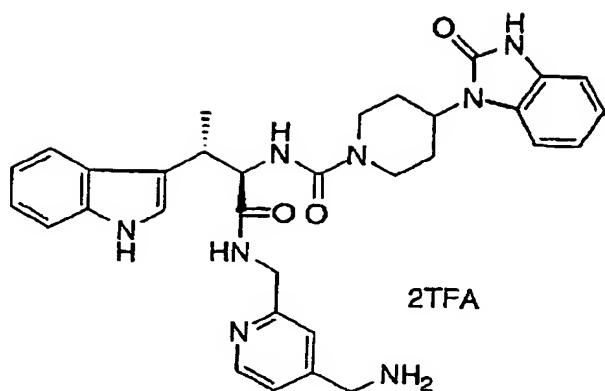
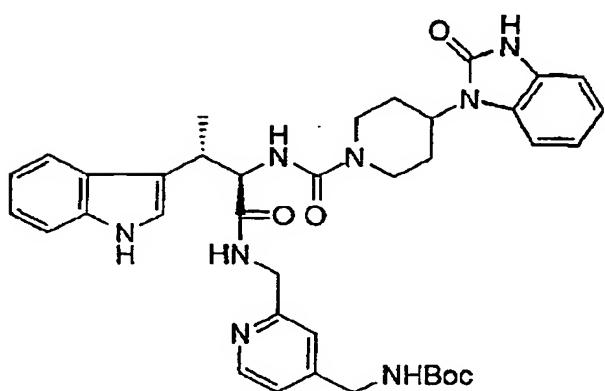
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.14~6.98 (m, 7H), 4.45 (m, 1H), 4.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.26~4.15 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.16 (dt, J = 2.4Hz, 6.8Hz, 2H), 3.03~2.91 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.45~2.19 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.2Hz, 3H)

E S I - M S : C₁₉H₂₄N₂O₂

計算値：554

実測値：555 (M + H)

実施例3

段階 A :

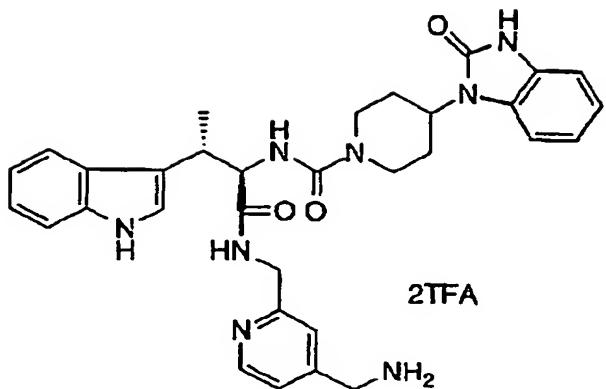
中間体 3 (100 mg、0.21 mmol)、中間体 1 (57 mg、0.23 mmol)、HOBt (30 mg、0.21 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 中混合物に、EDC (60 mg、0.32 mmol) を0℃で少量ずつ加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、塩化メチレンで希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、溶離液を10%メタノール／酢酸エチルとするMPLC精製を行った。溶媒を減圧下で留去して、標題化合物を白色泡状固体として得た (120 mg、85%)。

FAB-MS : C₃₇H₄₂N₈O₅

計算値 : 680

実測値 : 681

段階 B :



前段階からの中間体 (110 mg, 0.16 mmol) を TFA (8 mL) に溶かし、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去することで、標題生成物を明褐色固体として得た (109 mg, 98 %)。

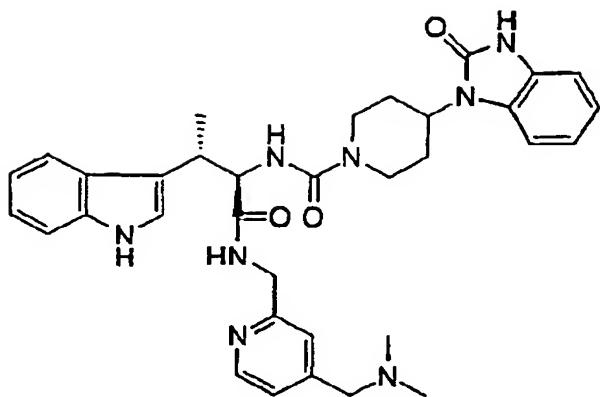
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.15 ~ 6.95 (m, 6 H), 4.52 ~ 4.11 (m, 8 H), 3.75 ~ 3.60 (m, 1 H), 3.05 ~ 2.90 (m, 2 H), 2.45 ~ 2.25 (m, 1 H), 2.25 ~ 2.10 (m, 1 H), 1.80 ~ 1.70 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)

FAB-MS : C₂₂H₂₆N₆O₂

計算値 : 580

実測値 : 581

実施例 4



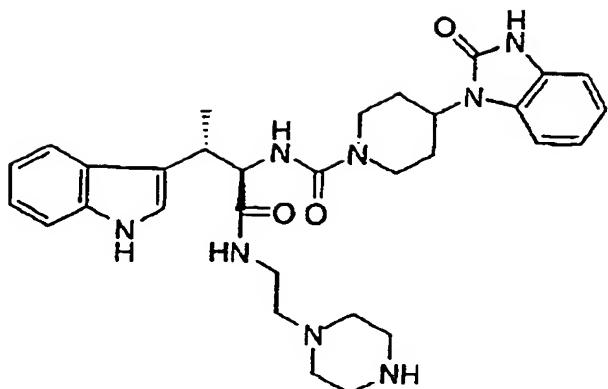
実施例 3 の標題化合物 (200 mg, 0.24 mmol) および N a O A c (203 mg, 2.4 mmol) のメタノール中混合物に、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液 136 mg, 1.68 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、その混合物に N a B H 4 CN (30 mg, 0.48 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒留去して乾固させた。残留物を酢酸エチルに取り、飽和 N a H C O 3 で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、展開液を 85 % C H 2 C l 2 - 14 % M e O H - 1 % N H 4 O H とする分取 T L C 精製を行って、標題化合物を白色固体として得た (38 mg)。

F A B - M S : C 34 H 40 N 8 O 3

計算値 : 608

実測値 : 609

実施例 5

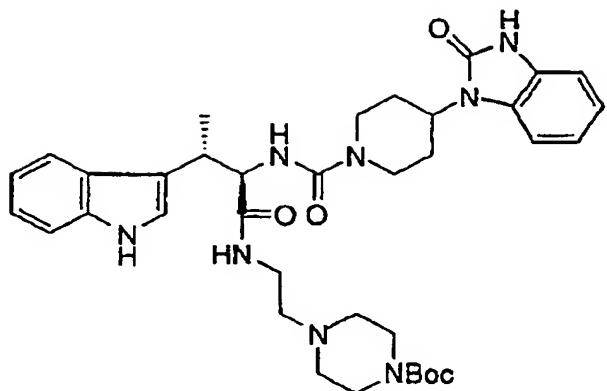
段階A：1-シアノメチル-4-ブトキシカルボニルピペラジン

N-t-ブトキシカルボニルピペラジン(10g、53.8mmol)、クロロアセトニトリル(4mL、1.05当量)およびDIEA(10mL、1.1当量)の塩化メチレン(300mL)溶液を終夜還流させた。反応混合物の溶媒留去を行って、粘稠油状物を得て、それをエーテル(30mL)で磨碎し、有機層を溶媒留去し、冷凍庫に終夜保存し、濾過した。エーテル溶液の溶媒留去を行って、生成物を白色固体(12.7g)として得た。

段階B：1-(2-アミノエチル)-4-ブトキシカルボニルピペラジン

1-シアノメチル-4-ブトキシカルボニルピペラジン(12g)のアンモニア飽和エタノール(100mL)溶液を、ラネ-Ni(5g)により、1000psiにて80℃で8時間水素化した。得られた混合物を濾過し、溶媒留去して、1-(2-アミノエチル)-4-ブトキシカルボニルピペラジンを白色固体として得た(12g)。

段階C：



中間体 3 (100 mg, 0.2169 mmol)、1-(2-アミノエチル)-4-ブトキシカルボニルピペラジン (60.0 mg, 0.260 mmol) および HOBt (32 mg, 0.228 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 中混合物に、

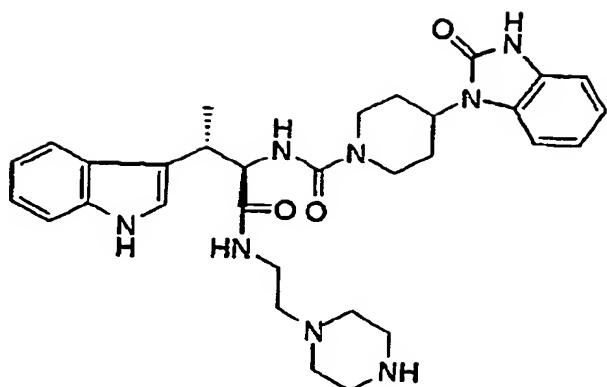
EDC (50.0 mg, 0.260 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液、1N HCl およびブランで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を MPLC (20% メタノール / 酢酸エチル) によって精製して、100 mg を白色固体として得た。

E S I - M S : C₃₆H₄₈N₈O₆

計算値 : 672

実測値 : 673 (M + 1)

段階 D :



前段階からの B o c 中間体 (1 0 0 m g) の酢酸エチル (5 m L) 溶液を 0 ℃ とし、それに H C l (ガス) を 2 分間吹き込んだ。1 5 分後、溶液の溶媒留去を行って、標題化合物を白色

固体として得た。

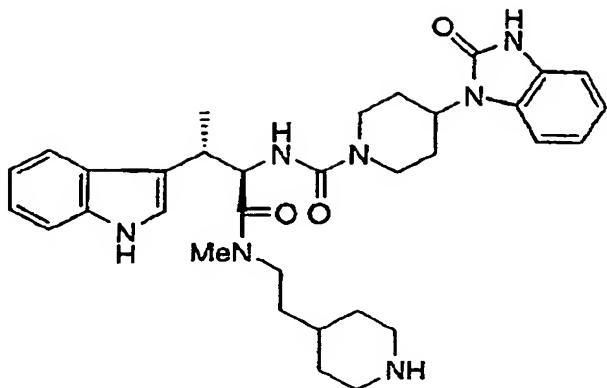
¹H N M R (C D , O D , 4 0 0 M H z) 7 . 6 3 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (m , 3 H) , 7 . 0 6 (m , 3 H) , 4 . 4 3 (m , 1 H) , 4 . 3 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 4 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 6 6 (m , 6 H) , 3 . 3 0 (m , 5 H) , 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 8 5 (m , 2 H) , 2 . 3 7 (m , 1 H) , 2 . 2 7 (m , 1 H) , 1 . 7 8 (d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 1 . 5 0 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H)

E S I - M S : C₃₁H₄₀N₈O₃

計算値 : 572

実測値 : 573 (M + 1)

実施例 6



「トップピース (top piece)」酸 (50.0 mg, 0.108 mmol) の塩化メチレン溶液に、アミン (38.0 mg, 1.19 mmol)、HOBt (16 mg, 0.114 mmol) および EDC (25.0 mg, 0.130 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液、1N HCl およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を MPLC (7% メタノール / 酢酸エチル) によって精製して、36.0 mg を白色固体として得た。

ESI-MS : C₄₁H₄₉N₇O₅

計算値 : 719

実測値 : 720 (M + 1)

前段階からの中間体 (36 mg, 0.050 mmol) および 10% Pd (O) ₂-C (7.2 mg) のエチルアルコール中混合物を、水素風船下、室温で終夜攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、12N HCl (4.2 m, 0.050 mmol) を加えた。得られた溶液を濃縮して、白色固体を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),

7.21 (m, 2 H), 7.05 (m, 5 H), 4.46 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.80 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 2

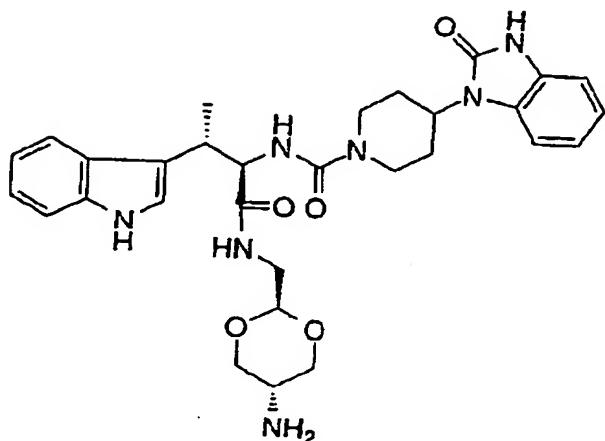
. 4.0 (m, 1 H)、2.00 (m, 1 H)、1.82 (m, 1 H)、1.68
 (m, 1 H)、1.58 (m, 1 H)、1.55 (d, J = 7, 2 Hz)、1.
 25 (m, 2 H)、1.12 (m, 2 H)、0.97 (m, 1 H)、0.85 (m, 2 H)

E S I - M S : C, H, N, O,

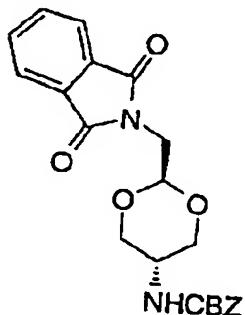
計算値：585 (遊離塩基)

実測値：586 (M+1)

実施例 7

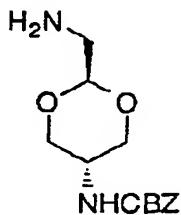


段階 A :



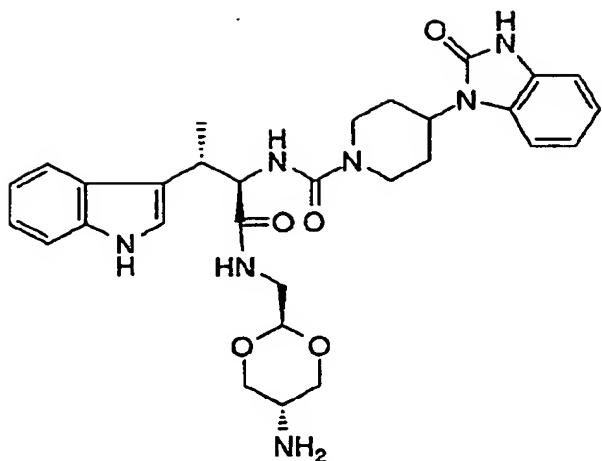
市販のシュウ酸セリノールおよびCbz-CIから標準的な手順を用いて製造したN-Cbz-セリノール (4.97 mg, 2.21 mmol)、フタルイミドアセトアルデヒドジエチルアセタール (Aldrich, 5.81 mg, 2.21 mmol) およびTsoH (2.1 mg, 0.11 mmol) のトルエン (10 mL) 中混合物を攪拌しながら、6時間加熱還流した。得られた溶液を冷却し、減圧下に

溶媒留去した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカへの乾式負荷、30% 酢酸エチル／ヘキサンから40% 酢酸エチル／ヘキサン）精製により、4:1 トランス／シス混合物（107mg）および1:4 トランス／シス混合物（300mg）を得た。トランス異性体を純粋エタノールから結晶化させた。

段階B:

上記反応からの生成物（106mg、0.268mmol）の純粋エタノール懸濁液に、ヒドラジン（1Mエタノール溶液0.268mL）を加え、混合物を1時間加熱還流した。得られた懸濁液を冷却し、減圧下に溶媒留去した。2M HCl（5mL）を加え、混合物を50°Cに加熱して5分間経過させることで懸濁液を得て、それを冷却および濾過した。固体を追加の2M HClで洗浄した。得られた溶液をDCMで洗浄し（2回）、50%NaOH溶液で塩基性とし（氷浴で冷却）、混合物を酢酸エチルで抽出した（2回）。合わせた抽出液をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒留去して、生成物57mgをロウ状固体として得た。

段階C:



中間体3 (85.5 mg、0.185 mmol)、前段階からのアミノメチルジオキサン (54.3 mg、0.204 mmol) およびHOBt (38 mg、0.28 mmol) のDCM (5 mL) 溶液を0℃とし、それにEDC (53 mg、0.28 mmol) を加えた。混合物を昇温させて室温とし、16時間攪拌した。反応混合物をDCM (40 mL) で希釈し、1N HCl (30 mL)、飽和NaHCO₃溶液 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。MPLC (シリカ、5%酢酸エチル/ヘキサン) による精製で、純粋な生成物を白色固体として得た (101.9 mg)。それを1:1 THF/エタノール (10 mL) に溶かし、H₂下 (1気圧)、Pd(OH)₂/C (20%)、

20 mg)とともに室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し (濾過ケーキをメタノール30 mLで洗浄した)、濾液を濃HCl溶液 (12 mL) で処理し、濃縮して、標題化合物を黄色/白色固体として得た (80 mg)。

¹H NMR (CD₃OD、400 MHz) δ 7.64 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.36 (d, J = 8 Hz, 1 H)、7.17 (s, 1 H)、7.15~7.00 (m, 6 H)、4.49 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)、4.45 (m, 1 H)、4.21 (m, 2 H)、4.11 (m, 2 H)、3.91 (m, 1 H)、3.58 (m, 1 H)、3.48~3.22 (m, 3 H?)、3.18 (m, 1 H?)、2.99 (m, 3 H)、2.42~2.22 (m, 2 H)、1.78 (m, 1 H?)。

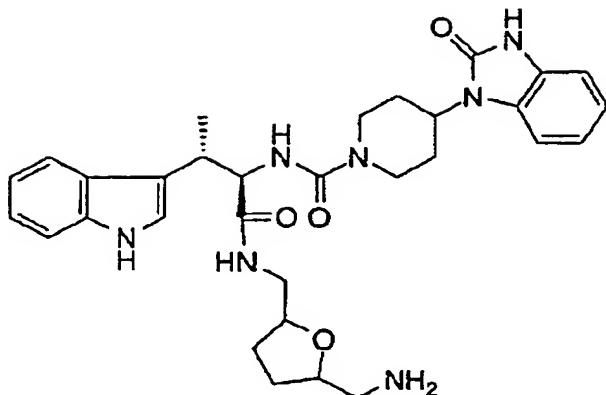
m、2 H)、1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3 H)

E S I - M S : C, H, N, O,

計算値 : 575

実測値 : 576 (M + H)

実施例 8



段階 A : 2 - (N - t - プトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン

2 - アミノメチル - 5 - ヒドロキシメチルテトラヒドロフラン (2.4 g, 1.8 mmol) を THF (40 mL) に溶かし、Boc₂O (3.99 g, 1.83 mmol) の THF (20 mL) 溶液を約 10 分間かけて加えた。反応混合物を 24 時間攪拌し、濃縮して、BOC アミノ保護化合物を得て、それを MPLC (シリカ、1% メタノール / 酢酸エチル) によって精製した。

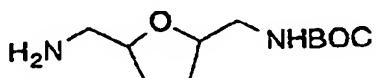
段階 B : 2 - (N - t - プトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - アジドメチルテトラヒドロフラン

トリエチルアミン (3.2 mL, 23 mmol) および DMAP

(約 200 mg) の DCM (40 mL) 溶液と前段階からの生成物 (2.66 g, 1.15 mmol) とを混合した。得られた溶液を冷却して 0°C とし、MsCl (0.980 mL, 12.7 mmol) を 2 分間かけて滴下した。5 時間後、反応混合物を DCM (75 mL) で希釈し、1 N HCl (75 mL)、飽和 N

a HCO₂H 溶液 (75 mL) およびブライン (75 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、メシレート 2.88 g を得た。メシレート (2.87 g, 9.28 mmol) を NaN₃ (1.21 g, 18.6 mmol) の DMF (30 mL) 中混合物と混合し、70°C で 15 時間加熱した。反応混合物をエーテル (200 mL) で希釈し、水 (100 mL で 5 回) およびブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、アジド 2.18 g を得た。

段階 C : 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5-アミノメチルテトラヒドロフラン



前段階で製造したアジド (2.0 g, 7.8 mmol) をメタノール (40 mL) に溶かし、H₂ (1 気圧) 下、Pd(OH)₂

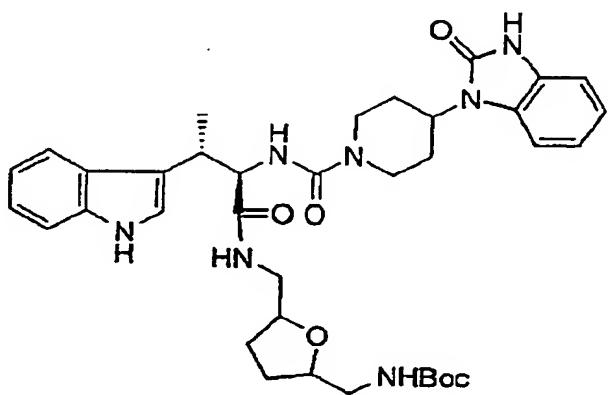
/C (200 mg, 20%) とともに 16 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し (濾過ケーキは追加のメタノールで洗浄した)、濃縮して、所望のアミン 1.77 g を得た。

E S I - M S : C₁₁H₂₂N₂O₃

計算値 : 230

実測値 : 231 (M + H)

段階 D :



中間体 3 (1 6 9 m g , 0 . 3 6 7 m m o l) 、 2 - (N - t - ブトキシカルボニルアミノメチル) - 5 - アミノメチルテトラヒドロフラン (1 1 0 m g , 0 . 4 7 7) および H O B t (8 4 m g , 0 . 6 2 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液を 0 ℃ とし、それに E D C (1 2 0 m g , 0 . 6 2 4 m m o l) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。

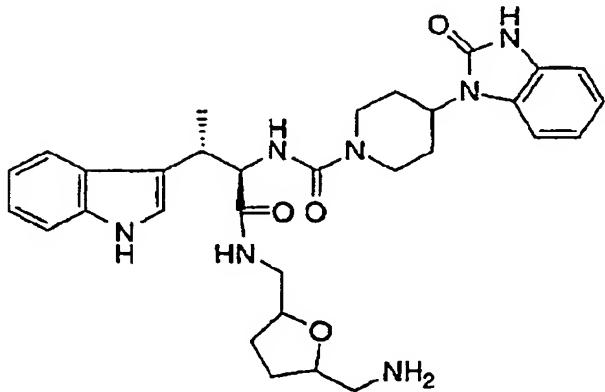
混合物を D C M (4 0 m L) で希釈し、1 N H C l (3 0 m L) 、飽和 N a H C O₃ 溶液 (3 0 m L) およびブライン (3 0 m L) の順で洗浄した。有機相を M g S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を M P L C (シリカ、9 . 5 % メタノール / 酢酸エチル) によって精製して、純粋な生成物 2 1 8 . 4 m g を得た。

E S I - M S : C₃₆H₄₄N₂O₆

計算値 : 673

実測値 : 674 (M + H)

段階 E :

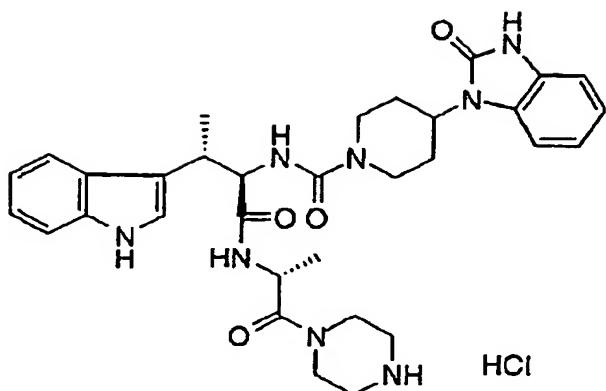
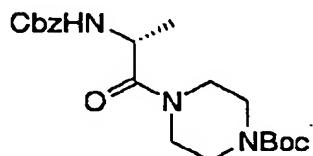


前段階から得られた B O C 保護中間体 (1 9 9 m g) を酢酸エチル / D C M (約 3 : 1) に溶かし、H C l (ガス) をその溶液に 3 分間吹き込んだ。反応混合物を濃縮して、標題化合物

(1 8 7 m g) を得た。

E S I - M S : C₃₄H₄₂N₂O₄

計算値 : 573

実測値 : 574 ($M + H$)実施例 9段階 A :

Cbz-D-Ala-OH (3.35 g, 15 mmol), PyBrop (8.04 g, 17.25 mmol) およびジエチルイソプロピルアミン (5.3 mL, 30 mmol) の CH_2Cl_2 中混合物に、Bocペペリジン (2.79 g, 15 mmol)

を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、1N HCl 水溶液および飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、50% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とするフラッショクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を白色泡状固体として得た (4.69 g, 80%)。

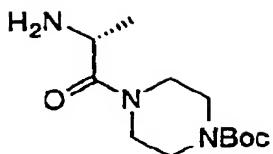
^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.34~7.25 (m, 5H)、5.07 (s, 2H)、4.61 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H)、3.7~3.3 (m, 8H)、1.47 (s, 9H)、1.28 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3

H)

F A B - M S : C₂₀H₂₈N₂O₅

計算値 : 391

実測値 : 392

段階 B :

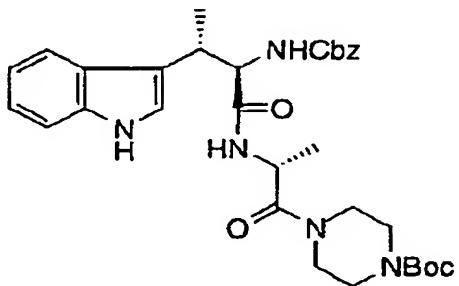
前段階からの生成物 (4.68 g, 11.95 mmol) および 20% Pd (O H)₂-C (468 mg) のメタノール

(100 mL) 中混合物を、水素風船下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧下に溶媒留去して、標題化合物を白色固体として得た (2.91 g, 94%)。

F A B - M S : C₂₁H₃₀N₂O₅

計算値 : 257

実測値 : 258

段階 C :

前段階からの生成物 (1.65 g, 6.43 mmol)、Z-b-m-e-T r p (2.15 g, 6.10 mmol) および H O B t (0.83 g, 6.12 mmol) の C H₂C l₂ (60 mL) 中混合物に、E D C (1.76 g, 9.18 mmol) を 0°C で少量ずつ加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、C H₂C l₂

で希釈し、水および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。

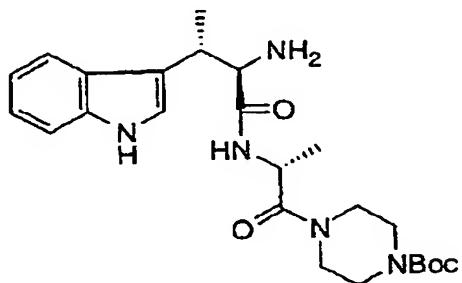
粗生成物について、溶離液を 80% 酢酸エチル / ヘキサンとするフラッシュカラムクロマトグラフィー精製を行って、標題化合物を白色泡状固体として得た (3.08 g, 85%)。

FAB-MS : C₂₂H₃₄N₅O₆

計算値 : 591

実測値 : 592

段階 D :



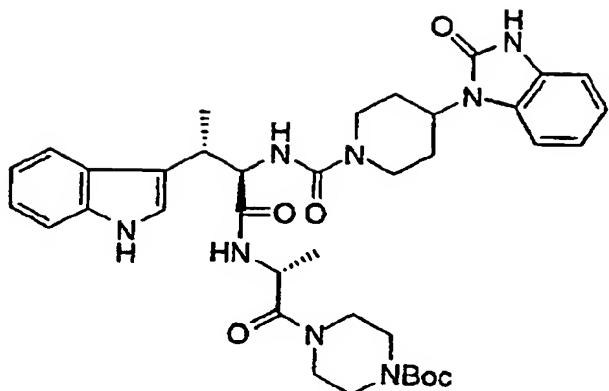
前段階からの生成物 (3.0 g, 5.07 mmol) および 20% Pd(OH)₂-C (300 mg) のメタノール (100 mL) 中混合物を、水素風船下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、減圧下に溶媒留去して、標題化合物を白色固体として得た (2.19 g, 94%)。

FAB-MS : C₂₄H₃₆N₅O₄

計算値 : 457

実測値 : 458

段階 E :



前段階からの生成物（200mg、0.44mmol）およびN,N'-ジスクシニミジルカーボネート（112mg、0.44mmol）のCH₂Cl₂（8mL）中混合物に、DIEA（77mL、0.44mmol）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)-ピペリジン（95mg、0.44mmol）およびDIEA（77mL、0.44mmol）を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。粗生成物について、溶離液を5%MeOH/酢酸エチルとするMPLC精製を行って、標題化合物を白色泡状固体として得た

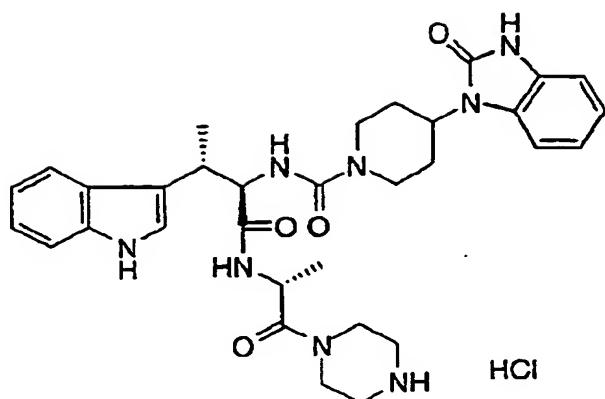
（257mg、83%）。

FAB-MS: C₃₇H₅₄N₆O₆

計算値：700

実測値：701

段階B:



前段階からの生成物 (247 mg, 0.35 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、HCl ガスを 0 ℃ で 30 秒間 (それが飽和するまで) 吹き込み、混合物を室温で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を固体として得た (244 mg, 100 %)。

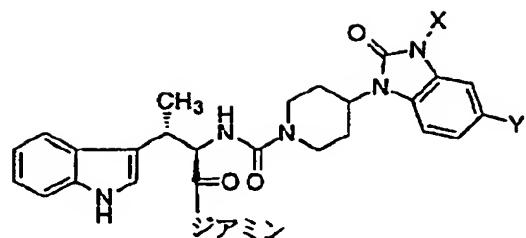
FAB-MS : C₃₂H₄₀N₈O₄

計算値 : 600

実測値 : 601

上記の実施例 (1 ~ 9) について記載の方法と同一または同様の方法を用いて、以下の表 I に示した実施例化合物を製造した。

表 I



実施例	X	Y	ジアミン
10	H	H	
11	H	H	
12	エチル	H	

生物アッセイ

本発明の化合物がソマトスタチン作効薬として作用する能力は、*in vitro*アッセイ (Rens-Domiano et al., Pharmacological Properties of Two Cloned Somatostatin Receptors, Mol. Pharm., 42:28-34(1992)に開示されている；該文献は引用により本明細書に含まれる)によって求めることができる。

受容体発現構築物

hSSTR1～5についての全長コード配列を含む哺乳動物発現ベクターを以下に記載のように構築した。各種ヒトソマトスタチン受容体を有するゲノムDNAの断片を、pCDNA3 (Invitrogen) の多重クローニング部位に挿入した。使用した断片は、hSSTR1については1.5kbのPstI-XmnI断片、hSSTR2については1.7kbのBamHI-HindIII断片、hSSTR3については2.0kbのNcoI-HindIII断片、hSSTR4については1.4kbのNheI-NdeI断片、hSSTR5については3.2kbのXhoI-EcoRI断片であった。

トランスフェクション

C H O - K 1 細胞を A T C C (American Type Culture Collection) から入手し、10% ウシ胎仔血清を含む α - M E M で成長させた。リポフェクタミン (lipofectamine) を用いて、5種類全ての h S S T R についての D N A で、細胞を安定にトランスフェクションした。ネオマイシン耐性クローニングを選択し、G 4 1 8 を含む培地で維持した ($400 \mu g/mL$)。

受容体結合アッセイ

トランスフェクションから 72 時間後、1 mM EGTA、5 mM MgCl₂、10 μg / mL ロイペプチド、10 μg / mL ペプスタチン、200 μg / mL バシトラシンおよび 0.5 μg / mL アプロチニンを含む 50 mM トリス-HCl (pH 7.8) (緩衝液 1) に細胞を回収し、4°C で 7 分間、24000 × g で遠心した。ブリンクマンポリトロン (Brinkman Polytron; 2.5、30 秒に設定) を用いて、緩衝液 1 でペレットを均質化した。ホモジネートを 4°C で 20 分間、48000 × g にて遠心した。ペレットを緩衝液 1 で均質化し、膜を放射性リガンド結合アッセイに用いた。最終容量 200 μL にて、25°C で 30 分間、競合するペプチドの存在下または非存在下で、細胞膜(蛋白約 10 μg)を ¹²⁵I-Tyr¹¹-ソマトスタチン (0.2 nM; 比放射能、2000 Ci / mmol; NEN) とインキュベーションした。非特異的結合を、100 nM ソマトスタチン存在下で結合したままである放射能と定義した。氷冷 50 nM トリス-HCl 緩衝液 (pH 7.8) を加えることで結合反応を終了させ、氷冷トリス-HCl 緩衝液 12 mLとともに速やかに濾過し、γ-シンチレーション分光光度計で結合放射能をカウント

ンティングした (効率 80%)。放射性リガンド結合試験からのデータを用いて、阻害曲線を得た。数学的モデル化プログラム F I T C O M P (National Institutes of Health が後援する P R O P H E T システムから入手) を用いて行った曲線適合化から IC₅₀ 値を得た。

フルスコリン刺激 cAMP蓄積の阻害

cAMP蓄積試験に使用する細胞を、12ウェルの培養平板で継代培養した。COS-7細胞をトランスフェクションしてから72時間後に、実験を行った。ウェルから培地を除去し、0.5mMのイソブチルメチルキサンチンを含む新鮮な培地500μLと入れ替えた。細胞を37℃で20分間インキュベートした。培地を除去し、0.5mMのイソブチルメチルキサンチンを含み、10μMのフルスコリンおよび各種濃度の被験化合物を含むかもしくは含まない新鮮な培地500μLと入れ替えた。細胞を37℃で30分間インキュベートした。培地を除去し、そのウェルで細胞を1N HCl(500μL)中にて超音波処理し、冷凍して、その後のラジオイムノアッセイによるcAMP含有量の測定に供した。サンプルを解凍し、cAMPラジオイムノアッセイ緩衝液で希釈してから、市販のアッセイ

キット(NEW/DuPont(Wilmington, DE)より)を用いて、cAMP含有量の分析を行った。

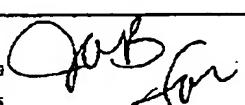
成長ホルモン放出の阻害

ラット下垂体前葉細胞の一次培養物からの成長ホルモン分泌の放出を定量することで、各種化合物の機能的活性を評価した。ハンクス液中0.2%コラゲナーゼおよび0.2%ヒアルロニダーゼによる酵素消化によって、細胞をラット下垂体から分離した。その細胞を培地に懸濁させ、濃度を細胞 1.5×10^5 個/mLに調節し、その懸濁液1.0mLを24ウェルトレイの各ウェルに入れた。加湿5%CO₂-95%空気雰囲気中37℃で3~4日間、細胞を維持した。培地の構成は、0.37%NaHCO₃、10%ウマ血清、2.5%ウシ胎仔血清、1%非必須アミノ酸、1%グルタミン、1%ナイスタチンおよび0.1%ゲンタマイシンを含むダルベシコの調製イーグル培地とした。化合物のGH放出阻害能力についての試験を行う前に、実験開始の1.5時間前に2回、開始の直前に1回、25mM Heps(pH 7.4)を含む上記の培地で細胞を洗浄した。新鮮な培地1mLに入った本発明の化合物を各ウェルに加え、それを37℃で15分間インキュベートすることで、該化合物について

の試験を4連で行った。インキュベーション後、培地を取り、2000gで15分間遠心することで、細胞残滓を除去した。上清液を取り、ラジオイムノアッセイにより、G Hについてのアッセイを行った。

本発明の化合物は、約30pM～約3μMのIC₅₀で、ソマトスタチンの受容体への結合を阻害することが認められた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US98/06455	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :C07D 403/14; A61K 31/495, 445 US CL :546/187, 194, 193, 192; 544/360, 295; 514/353, 316, 318, 327 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/187, 194, 193, 192; 544/360, 295; 514/353, 316, 318, 327			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X, P	Database CA on STN, American Chemical Society, (Cleveland, OH, USA), No. 128:257695, RUDOLF, K. et al. 'Preparation of modified amino acids and their use as calcitonin gene-related peptide antagonists in pharmaceutical compositions,' abstract, WO 9811128 A1 (RUDOLF et al.) 19 March 1998.	1-31	
X, P	Database CA on STN, American Chemical Society, (Cleveland, OH, USA), No. 128:230701, RUDOLF, K. et al. 'Preparation of varied amino acids as calcitonin gene-related peptide antagonists in pharmaceutical compositions,' abstract, DE 196336623 A1 (RUDOLF et al.) 12 March 1998.	1-31	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* A* B* C* D* E*	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document published on or after the international filing date which may draw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other circumstances document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* *X* *Y* *Z* *A*	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 JULY 1998		Date of mailing of the international search report 18 AUG 1998	
Name and mailing address of the ISA/U.S. Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer MATTHEW V. GRUMBLING Telephone No. (703) 308-1235 	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	「マークド」(参考)
A 6 1 P 3/10		A 6 1 P 3/10	
9/00		9/00	
25/04		25/04	
25/24		25/24	
27/02		27/02	
35/00		35/00	
43/00		43/00	
	1 1 1		1 1 1
C 0 7 D 405/14		C 0 7 D 405/14	
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, , CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, , BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, , AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, , LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, , YU		
(72) 発明者	パツチエット, アーサー・エイ アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	パステルナーク, アレクサンダー アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	チャツブマン, ケビン アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	タータ, ジエイムズ・アール アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		
(72) 発明者	コー, リヤンチン アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー。 07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126		

THIS PAGE BLANK (USPTO)